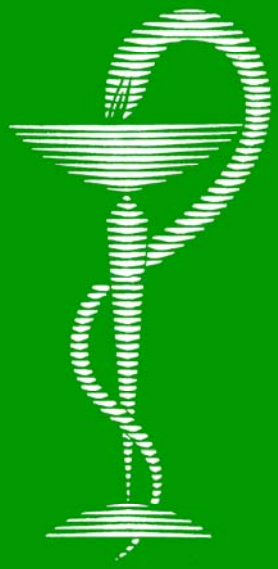
Farm. pr. **MARIA PASCU**

RETETE MAGISTRALE CU INCOMPATIBILITATI FARMACEUTICE

- tehnici de rezolvare -



Editura UMF Gr. T. Popa
Iasi
2005

PREFAŢĂ

De ce am scris această lucrare ? Pentru ca:

„SĂ NU UITĂM REŢETELE MAGISTRALE !”

Acestea definesc în mod esenţial profesia de farmacist.

În studiul meu am mers de la actual spre trecut, în „vechime” pentru a găsi reţetele magistrale cele mai reprezentative.

Asocierea de substanţe medicamentoase într-o reţetă magistrală este foarte diversă, şi numai medicul prescriptor este acela care le îmbină pentru a putea obţine un produs „unicat” pentru un „anume” bolnav.

Îşi va atinge oare scopul ? Da !

Farmacistul îl va ajuta la atingerea scopului !

Din mâna acestuia bolnavul îşi va primi doctoria şi îşi va tămădui suferinţa.

Farmacistul va descifra modul îmbinării substanţelor, reacţiile care survin la preparare sau în timpul conservării şi va realiza prin arta sa de „magister” preparatul gândit de medic cu proprietăţile farmacologice dorite.

Am considerat util să prezint în această lucrare reţete magistrale cu incompatibilităţi farmaceutice şi modul lor de rezolvare, deoarece acestea implică tehnici mai laborioase de preparare.

Cunoştinţele teoretice, le-am prezentat succint, selectând informaţiile strict necesare lucrului practic în receptură.

Lucrarea înfăţişează o „părticică” din multitudinea reţetelor magistrale, şi de aceea, aştept colegii farmacişti să vină cu sugestii pentru o ediţie viitoare.

Doresc ca această lucrare să fie un bun „sfătuitor” pentru farmaciştii tineri absolvenţi, pentru cei cu experienţă practică, dar şi pentru medicii interesaţi de preparatul magistral.

Lucrarea este de folosinţă şi laboratoarelor de microproducţie, unde anumite formule magistrale devin medicamente competitive pe piaţa farmaceutică.

Farmacist primar,
Maria Pascu

SPONSORI:

- SC MEDICA SA Bacău
- Colegiul Farmaciştilor Bacău

CUPRINS

PARTEA I 9
I.Noţiuni generale despre medicament 9
I.1. Clasificarea medicamentelor 10
I.1.1. După modul de formulare 10
I.1.2. După concepţia terapeutică 11
I.1.3. După modul de întrebuinţare 12
I.1.4. După toxicitate 13
I.1.5. După sistemul de dispersie 14
I.1.5.1. Dispersii moleculare 14
I.1.5.2. Dispersii coloidale 14
I.1.5.3. Dispersii mecanice 14
I.2. Prescrierea şi eliberarea medicamentelor 15
I.2.1. Reţeta şi părţile ei componente 15
I.2.1.1. Expresii latine folosite în prescrierea reţetelor magistrale 17
I.2.2. Doza medicamentoasă 18
I.2.2.1. Calcularea şi verificarea dozelor maxime 20
Bibliografie selectivă 25

PARTEA II 26
II. Incompatibilităţi farmaceutice 26
II.1. Clasificarea incompatibilităţilor farmaceutice 27
II.2. Metode de prevenire şi rezolvare a incompatibilităţilor farmaceutice 27
II.2.1. Incompatibilităţi fizice 29
II.2.1.1. Insolubilitatea substanţei farmaceutice în concentraţia şi în vehiculul ales 29
II.2.1.1.a. Prelucrarea substanţei insolubile/greu solubile într-un solvent în care aceasta este solubilă 30
II.2.1.1.b. Solubilizarea substanţei insolubile prin formare 30

de complecşi moleculari şi de legături moleculare
II.2.1.1.c. Solubilizarea prin modificări aduse pH-ului 31
II.2.1.1.d. Solubilizarea prin asocierea a doi solvenţi miscibili 35
II.2.1.1.e. Solubilizarea prin înlocuirea substanţei insolubile cu derivaţi solubili 35
II.2.1.1.f. Solubilizarea prin folosirea agenţilor tensioactivi 35
II.2.1.1.g. Solubilizarea prin modificări aduse solventului; fenomenul de hidrotropie 38
II.2.1.2. Nemiscibilitatea unor substanţe lichide 40
II.2.1.3. Precipitarea fizică 43
II.2.1.4. Modificarea stării de agregare 47
II.2.1.5. Modificarea stării de consistenţă 49
II.2.2. Incompatibilităţi chimice 51
II.2.2.1. Reacţia de hidroliză 52
II.2.2.2. Reacţia de oxidare, reacţia de reducere 54
II.2.2.3. Reacţia de precipitare 55
II.2.2.4. Reacţia de esterificare 59
II.2.2.5. Reacţia de racemizare 60
II.2.3. Incompatibilităţi fizico-chimice 60
II.2.3.1. Combinaţii de incluziune 61
II.2.3.2. Asociaţii micelare 61
II.2.3.3. Complecşi moleculari 61
Bibliografie selectivă 64

PARTEA III 66
III. Prezentarea generală a formelor farmaceutice 66
Reţete magistrale cu incompatibilităţi farmaceutice 66
III.1. Soluţii 66
III.1.1. Clasificarea soluţiilor 67
III.1.1.1. Soluţii micromoleculare 67
III.1.1.2. Soluţii micelare 67
III.1.1.3. Soluţii macromoleculare 68
III.1.2. Mărimi şi unităţi pentru exprimarea concentraţiei soluţiilor 69
III.1.2.1. Exprimarea fizică 69
III.1.2.2. Exprimarea chimică 69
III.1.3. Soluţia saturată. Coeficient de solubilitate 70

III.1.4. Diluarea soluţiilor 70
III.1.5. Determinarea pH-ului soluţiilor medicamentoase 72
III.1.6. Soluţii stoc 73
III.1.7. Soluţii tampon 74
III.1.8. Măsurarea în picături 75
III.1.9. Prepararea soluţiilor medicamentoase 77
III.1.9.1. Soluţii extractive apoase 78
III.1.9.2. Soluţii cu destinaţie specială 80
III.1.9.2.1. Picături pentru ochi (colire) 80
III.1.9.2.2. Picături pentru nas (erine) 81
III.1.9.2.3. Picături pentru ureche 81
III.1.10. Conservarea soluţiilor medicamentoase 82
III.1.11. Soluţii medicamentoase cu incompatibilităţi farmaceutice 84
III.1.11.1. Soluţii medicamentoase de uz intern 84
III.1.11.1.1. Preparate cu bromuri, fenobarbital, alcaloizi 84
III.1.11.1.2. Preparate cu soluţii extractive apoase: tincturi şi extracte vegetale 93
III.1.11.1.3. Preparate cu cloralhidrat 101
III.1.11.1.4. Preparate cu clorură de calciu 103
III.1.11.1.5. Preparate cu asocieri diverse de substanţe medicamentoase 107
III.1.11.2. Soluţii medicamentoase de uz extern 113
III.1.11.2.1. Preparate destinate aplicării pe tegumente şi mucoase 113
III.1.11.2.2. Preparate destinate aplicării în cavitatea bucală 120
III.1.11.2.3. Preparate destinate aplicării intraoculare 124
III.1.11.2.4. Preparate destinate aplicării pe mucoasa nazală 129
III.1.11.2.5. Preparate destinate aplicării intraauriculare 132
III.2. Emulsii 135
III.2.1. Clasificarea emulsiilor 135
III.2.2. Factori care influenţează stabilitatea emulsiilor 135
III.2.2.1. Densitatea fazelor 136
III.2.2.2. Vâsozitatea mediului de dispersie 136
III.2.2.3. Raportul concentraţiei fazelor 137
III.2.3. Emulgatori 137
III.2.4. Prepararea emulsiilor 138

III.2.4.1. Metoda gumei uscate 138
III.2.4.2. Metoda gumei umede 139
III.2.4.3. Metoda flaconului sau a borcanului 140
III.2.4.4. Metoda maionezei 140
III.2.4.5. Metoda seringii 140
III.2.5. Conservarea emulsiilor 140
III.2.6. Emulsii medicamentoase cu incompatibilităţi farmaceutice 141
III.2.6.1. Emulsii pentru uz intern 141
III.2.6.2. Emulsii pentru uz extern 144
III.3. Suspensii 149
III.3.1. Clasificarea suspensiilor 149
III.3.2. Factori care influenţează stabilitatea suspensiilor 149
III.3.2.1. Mărimea particulelor 149
III.3.2.2. Umectarea particulelor 150
III.3.2.3. Sedimentarea 150
III.3.2.4. Redispersarea 151
III.3.3. Suspensii defloculate şi floculate 151
III.3.3.1. Suspensii defloculate (peptizate) 151
III.3.3.2. Suspensii floculate 152
III.3.4. Agenţi de suspensie 152
III.3.5. Prepararea suspensiilor 153
III.3.5.1. Prepararea prin dispersare 153
III.3.5.2. Prepararea prin precipitare 153
III.3.6. Controlul de calitate al suspensiilor 154
III.3.7. Suspensii medicamentoase cu incompatibilităţi farmaceutice 154
III.3.7.1. Suspensii de uz intern 154
III.3.7.2. Suspensii de uz extern 158
III.4. Unguente farmaceutice 165
III.4.1. Clasificarea unguentelor 165
III.4.2. Baze de unguent 166
III.4.3. Prepararea unguentelor 167
III.4.4. Controlul de calitate al unguentelor 168
III.4.5. Ambalarea şi conservarea unguentelor 170
III.4.6. Unguente cu incompatibilităţi farmaceutice 170
III.4.6.1. Unguente cu gudroane şi balsamuri 170
III.4.6.2. Unguente cu extracte vegetale 172
III.4.6.3. Unguente cu antibiotice şi corticosteroizi 175

III.4.6.4. Unguente cu diverse asocieri de substanţe medicamentoase 178
III.5. Supozitoare 183
III.5.1. Clasificarea supozitoarelor 183
III.5.2. Excipienţi pentru supozitoare 183
III.5.3. Prepararea supozitoarelor 184
III.5.3.1. Prepararea prin modelare manuală 184
III.5.3.2. Prepararea prin presare 185
III.5.3.3. Prepararea prin turnare 185
III.5.4. Controlul de calitate şi conservarea supozitoarelor 188
III.5.5. Supozitoare cu incompatibilităţi farmaceutice 189
III.6. Pulberi farmaceutice 194
III.6.1. Clasificarea pulberilor 194
III.6.2. Prepararea pulberilor 195
III.6.2.1. Uscarea 196
III.6.2.2. Mărunţirea. Pulverizarea 196
III.6.2.3. Cernerea 198
III.6.2.4. Amestecarea 198
III.6.2.5. Încorporarea lichidelor în pulberi 199
III.6.2.6. Divizarea 199
III.6.3. Pudre 200
III.6.4. Controlul de calitate şi conservarea pulberilor 201
III.6.5. Pulberi medicamentoase cu incompatibilităţi farmaceutice 201
III.6.5.1. Pulberi de uz intern 201
III.6.5.2. Pulberi de uz extern 207
Sinonime ale substanţelor farmaceutice 210
Bibliografie selectivă 212
Index alfabetic al substanţelor medicamentoase 215
Incheiere 222

PRESCURTĂRI FOLOSITE ÎN TEXT

c.c.a.	circa, aproximativ
cm	centimetru
c.m.c.	concentraţie micelară critică
g	gram
f	fiolă
li-ţă	linguriţă
m	metru
ml	mililitru
p.s.	precipitat solubil
pic.	picătură
sec.	secundă
subst.	substanţă
t-ră	tinctură
vol.	volum
C.M.C.-Na	carboximetilceluloză sodică
D.C.I.	denumirea comună internaţională
D.M.L.	doza minimă letală
D.L.	doza letală
OTC	medicamente care se eliberează fără prescripţie medicală
P	poise
POD	produse oficinale divizate

P A R T E A I

MOTTO

„Toate medicamentele sunt, în definitiv otrăvuri; ele nu diferă decât printr-o intensitate mai mică a acţiunii lor".

Claude Bernard
Leçons de pathologie expérimentele

I. NOŢIUNI GENERALE DESPRE MEDICAMENT

Apariţia omului a fost însoţită de o umbră.
Această umbră, plină de mister şi care l-a urmărit pe om în întreaga şi zbuciumata lui existenţă, poartă numele de „boală".

Odată cu ea s-a născut şi lupta împotriva bolii, luptă care se duce permanent, şi care nu va înceta niciodată.

Dezechilibru biologic al organismului, denumit boală, a apărut odată cu viaţa iar încercarea de a depăşi suferinţele cauzate de boală, strădania şi grija de tămăduire datează tot din această epocă îndepărtată (10).

De-a lungul istoriei omenirii, metodele de vindecare ale bolilor, de la cele mai simple, empirice, s-au perfecţionat odată cu dezvoltarea civilizaţiei, cu apariţia de noi metode, dintre cele mai performante de studiu a micro- şi macrocosmosului. Este cunoscut progresul în tote domeniile, precum şi în medicină prin posibilităţile de investigare,

diagnosticare şi tratament al celor mai severe afecţiuni ale organismului.

De la utilizarea empirică a unor leacuri şi până la preparatele complexe de astăzi, la izolarea principiilor activi, la stabilirea structurilor chimice, la descifrarea metabolismului şi acţiunii la nivel celular şi subcelular, a fost parcursă o cale lungă (3).

În literatura de specialitate, medicamentul poartă diverse definiţii, dar esenţa acestora este aceeaşi: scopul pentru care a fost obţinut.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii defineşte medicamentul ca „o substanţă sau o asociere de substanţe care modifică un proces fiziologic sau patologic în beneficiul celui care-l foloseşte", este rezultatul unui proces tehnologic complex în care substanţele medicamentoase sau drogurile componente sunt transformate cu ajutorul unor substanţe auxiliare adecvate în forme corespunzătoare, ce sunt administrate bolnavului (5,11).

În accepţiunea Legii nr.336 din 31/05/2002, prin medicament se înţelege „orice produs medicamentos condiţionat într-o formă farmaceutică specifică, purtând un nume specific, prezentat într-un ambalaj specific, preparat de o entitate juridică autorizată în acest sens şi care poate fi administrat la om după obţinerea dreptului de a fi pus pe piaţă".

Medicamentele se obţin din substanţe medicamentoase sau droguri.

Prin substanţă medicamentoasă se înţelege orice materie, indiferent de originea sa, care poate fi umană, animală, vegetală sau chimică folosită pentru obţinerea unui produs medicamentos destinat tratamentului sau prevenirii bolilor la om, precum şi pentru stabilirea unui diagnostic medical, pentru refacerea, corectarea ori modificarea funcţiilor fiziologice (16).

Administrarea unuia sau mai multor medicamente (agenţi terapeutici)
pentru a produce o acţiune eficace cauzal, patogenic sau simptomatic
în diferite afecţiuni, poartă numele de medicaţie.

I.1. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele se clasifică după mai multe criterii:

I.1.1. După modul de formulare

- medicamente oficinale – sunt medicamente preparate în farmacie sau laboratoare farmaceutice în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române sau cu normele tehnice avizate de autorităţile ştiinţifice în domeniu, nominalizate de Ministerul Sănătăţii şi în concordanţă cu un nomenclator stabilit de Ministerul Sănătăţii (16).

În această categorie sunt incluse şi medicamentele preparate în industrie şi eliberate de farmacist sub eticheta sa, denumite produse oficinale divizate (POD), precum şi produsele industriale livrate în vrac la oficină şi condiţionate în farmacie (11).
Aceste medicamente se eliberează fără prescripţie medicală.

- medicamente magistrale – sunt preparate realizate extemporaneu în farmacie după o prescripţie medicală, destinate tratamentului individual al unui pacient (16).

Acestea au durată de valabilitate mică, care va fi înscrisă pe eticheta preparatului de către farmacistul preparator.

- specialităţi farmaceutice (medicamente industriale) – sunt preparate în industria farmaceutică după formule aprobate de Ministerul Sănătăţii sau sunt produse de import.

Au ponderea cea mai mare în farmacie în cea ce priveşte eliberarea către bolnav, apox. 98% din portofoliul de medicamente (44).

Se eliberează pe bază de prescripţie medicală sau la cerere în concordanţă cu normele de eliberare ale medicamentelor stabilite de organele abilitate ale statului din ţara respectivă.

I.1.2. După concepţia terapeutică

- medicamente alopate – sunt concepute după medicina clasică şi sunt constituite din majoritatea medicamentelor folosite în terapia curentă.

La baza medicaţiei alopate stă concepţia lui Hipocrat „contraria contrariis curantur", explicând vindecarea printr-un factor contrar agentului cauzal. Alopatia, care stă la baza terapeuticii curente, a fost fundamentată în special de Galenus (7,10).

- medicamente homeopate – sunt concepute conform principiului enunţat de Hipocrat, „similia similibus curantur", adică legea similitudinii.

Prin produs medicamentos homeopat se înţelege orice produs medicamentos preparat din produse, substanţe sau compoziţii, denumite stocuri homeopatice, în conformitate cu procedura homeopată de preparare descrisă de farmacopeele uzuale (16).

Un medicament homeopat este folosit împotriva unei boli dacă el produce la omul sănătos aceleaşi simptome ca şi maladia respectivă.

Unul dintre adepţii acestei metode a fost Samuel Hahnemann (1755-1843) care a stabilit o serie de observaţii, şi anume:

- orice medicament administrat unui organism sănătos posedă două acţiuni: una primară şi alta secundară, opuse între ele;
- toate medicamentele în doze ridicate produc efecte contrarii faţă de doze foarte reduse; de exemplu, alcoolul în doze mici este excitant, în doze ridicate este deprimant.

Hahnemann comite însă eroarea de a generaliza concluziile sale trase în urma unui experiment efectuat asupra unui numar de 60-70 de medicamente (7).

I.1.3. După modul de întrebuinţare

- medicamente pentru uz intern – sunt preparate care se introduc în organism, în acceptul concepţiei tradiţionale, pe cale bucală (7).

Medicamentele de uz intern preparate în farmacie se etichetează în mod distinct cu etichete de culoare albastră cu menţiunea „intern”.

Recent au fost introduse în această categorie de medicamente şi cele administrate pe cale rectală (supozitoare), precum şi cele administrate pe cale parenterală (injecţii) (13).

Includerea preparatelor parenterale într-o grupă specială este justificată prin importanţa pe care o au de a fi administrate direct în torentul sanguin.

Eticheta acestora trebuie să fie precisă şi clară (13).

- medicamente pentru uz extern – sunt preparate care se aplică pe piele sau pe mucoase şi sunt utilizate pentru acţiunea lor locală (unguente, ovule, comprimate vaginale, soluţii pentru irigaţii auriculare, vaginale, soluţii cu aplicare oculară, endonazală, etc.).

Medicamentele de uz extern preparate în farmacie se etichetează cu etichete de culoare roşie cu menţiunea „extern”.

I.1.4. După toxicitate

- medicamente şi substanţe toxice de tip „VENENA” – sunt preparate cu acţiune farmacodinamică foarte energică şi se administrează în doze mici.

Dacă depăşesc dozele maxime, pot provoca fenomene toxice în organism, iar în doze mari produc moartea (7,13). Dozele administrate din aceste substanţe se prescriu în cifre şi litere. În farmacie recipientele cu substanţe toxice se păstrează în dulapul „VENENA” prevăzut cu uşi duble pe care este aplicată eticheta „otravă” şi „cap de mort”, va fi permanent încuiat, iar cheia o va păstra farmacistul diriginte sau un alt farmacist desemnat de către acesta.

Eticheta recipientului va fi de culoare neagră inscripţionată cu alb şi se va aplica eticheta „cap de mort” cu menţiunea pe flacon: „otravă”.

La „VENENA” se păstrează şi medicamentele tipizate (preparate în industrie) care conţin substanţe toxice sau stupefiante, precum şi formele farmaceutice diluate ale acestor substanţe (pulberi şi soluţii titrate).

Ustensilele cu care se manipulează aceste substanţe se vor păstra tot în dulapul „VENENA” (7,13).

Din grupa substanţelor toxice se desprinde o categorie specială, cea a substanţelor stupefiante, substanţe care la administrare produc obişnuinţă, instalând progresiv toxicomania. Folosirea acestor substanţe şi medicamente tipizate este supusă legii privind regimul substanţelor toxice şi stupefiante.

În anul 1961 Organizaţia Mondială a Sănătăţii a adoptat Convenţia unică a stupefiantelor, la care a aderat şi ţara noastră.

- medicamente foarte active sau „eroice” de tip „SEPARANDA” acestea nu au toxicitatea celor din grupa „VENENA”, dar pot produce grave accidente când depăşesc doza maximă.

Se păstrează în dulapul „SEPARANDA” şi vor fi etichetate cu etichetă albă inscripţionată cu culoare roşie (7,13).

- medicamente anodine sau obişnuite – sunt medicamente mai puţin active, în sensul că, pot fi administrate în cantităţi mari, chiar de ordinul gramelor fără să producă tulburări grave în

organism; nu trebuie uitat faptul că orice substanţă medicamentoasă posedă o acţiune fiziologică proprie şi fiind administrată în cantităţi exagerate poate deveni toxică sau dăunătoare organismului (7).

I.1.5. După sistemul de dispersie

Acest criteriu de clasificare este cel mai potrivit pentru specificul tehnologiei farmaceutice, deoarece preocuparea esenţială a disciplinei este realizarea de forme farmaceutice, care nu sunt altceva decât dispersii ale substanţei medicamentoase. Toate formele constituite din două sau mai multe componente diferite formează sisteme disperse.

Clasificarea principalelor forme farmaceutice dependent de sistemul de dispersie

I.1.5.1. Dispersii moleculare (soluţii)

a. - obţinute prin dizolvare: soluţii apoase, alcoolice, uleioase, etc.

- soluţii de uz intern, extern, cu aplicare specială;
- soluţii injectabile;
- soluţii oftalmice;

b. - obtinute prin extractie:

- macerate, infuzii, decocturi;
- tincturi, extracte.

Dispersiile moleculare constituie sisteme disperse omogene.

I.1.5.2. Dispersii coloidale

a. – soli (mucilagii) de gume, macromolecule;

I.1.5.3. Dispersii mecanice

a. - lichide: emulsii si suspensii;
b. - moi: unguente si supozitoare;
c. - solide: pilule, pulberi, comprimate (13).

Dispersiile coloidale şi mecanice fac parte din grupa medicamentelor eterogene din punct de vedere al sistemului dispers.

Caracterul structural omogen sau eterogen al unui sistem dispers este în strânsă legătură cu doi factori esenţiali, depinde de două raporturi reciproce dintre componentele sau fazele sistemului dispers, adică:

1. - de afinitatea reciprocă a fazelor sau a componentelor;
2. - de raportul dintre mărimea particulelor fazelor care compun sistemul dispers.

În funcţie de aceşti factori esenţiali toate formele farmaceutice se află în unul din sistemele de dispersie enunţate mai sus (13). Pe lângă alte caracteristici specifice sistemelor disperse, elementul esenţial este gradul de dispersie sau gradul de mărunţire.

Prin grad de dispersie se înţelege valoarea care reprezintă numărul de particule care ar putea fi aşezate una lângă alta, pe o distanţă de 1cm.

Gradul de dispersie este deci valoarea inversă a mărimii particulei, care se noteaza: D (7)

$D = 1/d.cm^{-1}$, în care D = grad de dispersie;
d = diametrul particulei dispersate

I.2. PRESCRIEREA ŞI ELIBERAREA MEDICAMENTELOR

I.2.1. Reţeta şi părţile ei componente

Medicamentele solicitate în farmacie de către bolnav se eliberează pe bază de prescripţie medicală (reţetă), cu excepţia produselor care se eliberează la cerere, fără reţetă, conform normelor Ministerului Sănătăţii. Acestea sunt cuprinse în aşa-numita categorie OTC (Over The Counter) însemnând în traducere „a da peste tejghea”.

Reţeta este mijlocul de corespondenţă între medicul care a consultat bolnavul şi a stabilit diagnosticul, indicând tratamentul şi farmacistul care prepară şi eliberează medicamentul respectiv. Formularul folosit în scopul prescrierii medicamentelor este avizat de Ministerului Sănătăţii .

Formularele folosite la prescrierea medicamentelor şi substanţelor stupefiante sunt prevăzute cu „timbru sec” şi se reţin în farmacie la eliberarea medicamentului.

În anumite împrejurări, reţeta, ca de altfel oricare alt document medical poate deveni document medico-juridic şi din acest motiv se recomandă a fi scrisă citeţ (1,7).

În mod curent reţetele se scriu în limba română, doar anumite părţi se scriu în limba latină, folosindu-se expresiile ca atare sau prescurtarea lor.

Substanţele medicamentoase care intră în compoziţia formelor magistrale se vor scrie folosindu-se denumirea comună internaţională (D.C.I.) sau cea înscrisă în farmacopee. Nu se admit denumiri comerciale, populare sau simboluri chimice ale substanţelor.

Denumirea comercială se va folosi numai la medicamentele tipizate, ca atare sau când intră în formule magistrale (2,7).

Cifrele folosite vor fi: cele arabe pentru gram şi miligram, iar cele romane se vor folosi pentru exprimarea numărului de picături, comprimate sau fiole folosite în componenţa unei formule magistrale.

Reţeta corect întocmită cuprinde şapte părţi cu următoarele denumiri latine:

1. Superscriptio - este partea de început a unei reţete, reprezentată de un antet care cuprinde unitatea sanitară care acordă asistenţă medicală (judeţ, localitatea, denumirea unităţii sanitare), menţiunea dacă reţeta se va elibera gratuit, compensat sau nu.

2. Inscriptio - este a doua parte a reţetei, care face referire la identitatea bolnavului (nume, prenume, sex, vârstă), adresa, numărul fişei (registru de consultaţie, foaie de observaţie) şi diagnosticul.

3. Invocatio - cuprinde simbolul „Rp/" – care semnifică adresarea medicului către farmacist, traducându-se în limba română prin cuvântul „ia" din fiecare substanţă sau medicament.

4. Praescriptio - reprezintă formularea propriu-zisă a preparatului în care sunt înscrise unele sub altele substanţele farmaceutice, uneori şi excipienţii sau adjuvanţii în cantităţile respective. Se începe cu substanţa care are acţiunea majoră şi care conferă preparatului acţiunea farmacodinamică fundamentală.

5. Instructio - oferă indicaţiile date de către medic referitoare la modul de preparare şi utilizare a medicamentului şi se adresează farmacistului, respectiv bolnavului.

6. Subscriptio - este penultima parte a reţetei care cuprinde semnătura şi parafa medicului, data eliberării şi ştampila rotundă a unităţii sanitare emitente.

7. Adnotatio - a şaptea parte a reţetei se completează dacă este cazul de către farmacist fiind notate componentele adăugate pentru prepararea prescripţiei. În cazul în care, prescripţia continuă pe contrapagină, în partea de jos a primei pagini se va scrie cuvântul „verte", ceea ce înseamnă „întoarce" (2,4,11,13).

I.2.1.1. Expresii latine utilizate în prescrierea reţetelor magistrale

aa (ana)	= din fiecare
a.c. (ante cibum)	= înainte de masă
ad (adde)	= până la
ad lib. (ad libitum)	= după dorinţă
aq.dest. (aqua destillata)	= apă distilată
b.i.d. (bis in die)	= de doua ori pe zi
caps. (capsula)	= capsulă
cito	= repede
conc. (concentratus)	= concentrat
cort. (cortex)	= coajă
comp. (compositus)	= compus
compr. (comprimata)	= comprimat
dec. (decoctum)	= decoct
dest. (destillatum)	= distilat
dil. (dilutus)	= diluat
D. (detur)	= eliberează
D.tal.d. (detur tale doses)	= eliberează astfel de doze
div. (divide)	= împarte
Div.in.p.aeq (divide in parte aequales)	= împarte în părţi egale
excip. (excipientum)	= excipient
extr. (extractum)	= extract
fl. (fluidum)	= lichid
F. (fiat)	= fă, să fie
flor. (flores)	= flori
fruct. (fructus)	= fruct
fol. (folium)	= frunză
gtt. (gutta)	= picătură
g. (gramma)	= gram
herb. (herba)	= iarbă

inf. (infusum)	= infuzie
inj. (injectio)	= injecţie
liq. (liquor)	= licoare
M. (misce)	= amestecă
M.f.sol. (misce fiat solutio)	= amestecă, fă soluţia
Mix. (mixtura)	= mixtură
M.f.pulv. (misce fiat pulvis)	= amestecă ,fă soluţia
no.sau nr. (numero)	= număr
n.r. (non repetetur)	= a nu se repeta
off. (officinalis)	= oficinal
ol. (oleum)	= ulei
p. (post)	= după
p.c. (post cibum)	= după masă
pil. (pilula)	= pilulă
pp.sau praecip. (praecipitatum)	= precipitat
pulv. (pulvis)	= pulbere
q.s. (quantum satis)	= atât cât trebuie
rad. (radix)	= rădăcină
s. (signa)	= scriere
sicc. (siccatum)	= uscat
sic volo	= aşa vreau
spiss. (spissum)	= moale
sem. (semen)	= sămânţă
sir. (sirupus)	= sirop
sol. (solutie)	= soluţie
statim	= imediat
t. (talea)	= astfel
T-rae (tinctura)	= tinctură
Ung. (unguentum)	= unguent (2)

I.2.2. Doza medicamentoasă

Doza medicamentosă reprezintă cantitatea de medicament care se administrează bolnavului pentru a obţine efectul terapeutic dorit.

Activitatea de determinare a dozelor sau a cantităţii de medicament care trebuie administrat se numeşte posologie. Doza medicamentoasă poate fi reprezentată prin:

- doza utilă (minimă) – reprezintă cantitatea minimă de medicament la care apare efectul terapeutic dorit;

- doza maximă – reprezintă limita superioară sub care poate fi administrat un medicament, fără simptome de intoxicatie.

Doza zilnică maximă (dosis maxima pro die), pentru 24 ore, indicată de farmacopee, se administrează fracţionat la anumite intervale de timp, în doză maximă pentru odată (dosis maxima simplex) (9).

Sunt situaţii clinice în care se urmăreşte obţinerea de niveluri sanguine înalte, ceea ce necesită administrarea unei cantităţi mari de medicament de la început (sulfamide, antibiotice, etc.) tratamentul fiind continuat cu doze mai mici numite doze de întreţinere. Doza administrată iniţial se numeşte doză de atac. În cadrul dozei maxime este inclusă şi doza unică, care reprezintă cantitatea de medicament care produce efectul dorit la o singură administrare (purgative, antihelmintice, etc.).

Doza terapeutică variază între doza minimă (doza laminară) la care apare efectul dorit şi doza maximă deasupra căreia se instalează fenomenele toxice. Intervalul dintre doza minimă şi doza maximă poartă numele de zonă maniabilă, de largimea căreia depind în bună parte efectele terapeutice (9).

- doza toxică - reprezintă cantitatea de medicament administrată peste doza maximă producând în organism tulburări nedorite.

La medicamentele cu acţiune foarte puternică din categoria „VENENA" şi „SEPARANDA" depăşirea dozei maxime este foarte periculoasă, reacţiile nedorite putând fi atât de violente încât pot duce la moartea subiectului.

- doza letală (D.L.) - reperzintă cantitatea minimă dintr-o substanţă, care administrată unui adult provoacă moartea.

Este unul din factorii care caracterizează toxicitatea unei substanţe şi este stabilită pe loturi de animale.

Doza letală are importanţă esenţială în toxicologia medico-legală, în special în aprecierea veridicităţii morţii violente prin toxic şi prin excluderea altor cauze provocatoare de moarte. De asemenea, diferenţierea D.L. de dozele terapeutice rezolvă unele aspecte de culpă medicală prin supradozaj, polipragmazie, etc. Pentru aceeaşi semnificaţie se foloseşte şi termenul de doza minimă letală (D.M.L.).

Doza minimă letală, reprezintă cantitatea minimă de toxic capabilă să producă moartea unei persoane adulte. La copil în general, este o 1/3 din doza adultului (1).

I.2.2.1. Calcularea şi verificarea dozelor maxime

În practica farmaceutică, pentru verificarea şi calcularea dozelor maxime este necesară cunoaşterea unor noţiuni şi norme precise cu privire la doze. O cantitate mai mică decât doza necesară nu va produce efectul urmărit, iar o cantitate mai mare decât doza maximă poate produce un efect nedorit.

Farmacistului îi revine responsabilitatea deosebită de a verifica dozele maxime ale substanţelor medicamentoase. În cazul când acestea sunt depăşite fără a fi precizarea „sic volo" (aşa vreau!), farmacistul este obligat să corecteze dozele conform farmacopeei în vigoare. Farmacistul va corecta doza pe prescripţie şi va semna alături. Atunci când depăşirea dozelor periclitează viaţa bolnavului, chiar dacă prescripţia poartă menţiunea „sic volo", nu va fi preparat sau eliberat medicamentul luându-se legătura cu medicul. Dacă farmacistul nu reduce o doză depăşită, în caz de intoxicaţie sau moarte, în faţa legii el este răspunzător alături de medicul care a prescris reţeta.

În prescripţiile care conţin substanţe toxice şi puternic active trebuie să fie precizat modul de administrare, pentru a putea fi verificate dozele maxime.

Nu se admite eliberarea acestor medicamente cu menţiunea „după avizul medicului".

Farmacistul este obligat să urmărească dacă nu sunt prescrise substanţe cu acţiuni sinergice care dau efect cumulativ. De asemenea se va acorda o atenţie deosebită raportului între doză şi vârsta bolnavului.

Copii sunt mai sensibili decât adulţii faţă de acţiunea unor medicamente, ei având o greutate corporală diferită în raport cu vârsta şi dezvoltarea individuală.

Pe lângă aceste aspecte, farmacistul va lua în consideraţie şi posibilitatea unor medicamente de a se acumula în organism producând fenomene de intoxicaţie, chiar dacă doza maximă nu este depăşită (digitalicele). Prescripţiile care conţin substanţe toxice puternic active nu trebuie repetate la cererea bolnavului. Acestea se vor reţine în farmacie. Reţeta se va repeta când este înscrisă menţiunea „repetetur" sau „iteretur", însoţită de semnătura medicului şi este în conformitate cu normele de eliberare ale medicamentelor emise de Ministerul Sănătăţii (7).

Calcularea dozelor maxime

1. calcularea dozelor dintr-o anumită cantitate de medicament cunoscând mărimea fiecărei doze, se face cu ajutorul raportului:

$$\text{Numarul de doze} = \frac{\text{Cantitatea totală de substanţu}}{\text{Cantitatea de substanţu pentru o doză}}$$

2. calcularea mărimii unei doze cunoscând cantitatea totală a medicamentului şi numărul dozelor:

$$\text{Marimea dozei} = \frac{\text{Cantitatea totală de substanţu}}{\text{Numarul dozelor}}$$

3. calcularea cantităţii totale a unui medicament cunoscând numărul şi mărimea fiecărei doze:
   Se înmulţeşte numărul dozelor cu mărimea unei doze.

Verificarea dozelor maxime

Dozele maxime se verifică în raport cu cele înscrise în farmacopee şi se urmăreşte atât doza pentru odată, cât şi pentru 24 ore. Pot fi situaţii, când doza pentru o dată să nu fie depăşită, dar să fie depăşită doza pentru 24 ore, ca urmare a unui număr mai mare de administrări. În acest caz se modifică posologia.

Calcularea dozelor maxime la copil

Farmacopeea prezintă tabel cu dozele maxime ale substanţelor farmaceutice pentru bolnavii care au vârstele cuprinse între 18 - 60 ani, fără insuficienţă renală sau hepatică. (14, 15)
Stabilirea dozelor maxime la copil necesită calcule speciale.

Dozele pentru copil se reduc proporţional faţă de dozele pentru adulţi, luând în consideraţie anumite criterii de greutate, vârstă sau suprafaţa corporală.

În farmacopeea română ed. a-IX-a şi a-X-a sunt prezentate formulele propuse de Young şi Clark. Aceste formule au caracter orientativ şi nu pot fi aplicate la nou-născut sau la sugar, folosindu-se în general peste vârsta de 1 an.

Formula lui Young are la bază vârsta copilului.

$$\frac{A}{A+12} \text{ x } D$$

A = vârsta copilului

D = doza maximă pentru adult

Formula lui Clark prevede în calcul greutatea corporală şi se aplică copiilor cu vărsta peste 2 ani.

$$d = \frac{G}{70} \text{ x } D \text{ x } f$$

d = doza terapeutică pentru copil;
G = greutatea copilului în kg.
D = doza maxima pentru adult
f = factor de corectie
70 = masa corporală la adult (în kilograme)

Factorii de coreţie sunt:	2.00	greutatea cuprinsă între	10 kg şi 16 kg
	1.50	-	- sub 36 kg
	1.25	-	- sub 56 kg
	0.75	-	- peste 60 kg

Aceste reguli sunt criticate, deoarece dezvoltarea copilului nu este uniformă, iar greutatea corporală nu corespunde întotdeauna cu vârsta.

Folosirea în calcul a suprafaţei corporale, este considerată o metodă mai exactă pentru ajustarea dozei se va scrie în funcţie de pacient. S-a luat în calcul raportul dintre suprafaţa corporală la copil şi adult şi masele corporale ale acestora , obţinându-se relaţia:

$$d = D \times \frac{s}{1,73} \times \frac{70}{m}$$ în care;

d = doza terapeutică pe kilogram masă corporală la copil;
D = doza terapeutică pe kilogram masă la adult;
s = suprafaţa corporală la copil (metri pătraţi);
m = masa corporală la copil (în kilograme);

1,73 = suprafaţa corporală la adult (în metri pătraţi);
70 = masa corporală la adult (în kilograme);

Calcularea dozei pentru copil folosind suprafaţa corporală, se face cu ajutorul unor tabele în care sunt înscrise înălţimea şi masa corporală a copilului, din care se obţine suprafaţa corporală şi procentul pe care acesta îl reprezintă în raport cu suprafaţa corporală a adultului.

Doza pentru copil reprezintă acelaşi procent din doza pentru adult ca şi suprafaţa sa corporală faţă de suprafaţa corporală a adultului (15).

Tabelul nr.I

Determinarea dozelor pentru copil faţă de dozele pentru adulţi pe baza suprafeţei corporale (13)

Greutatea în kg	Suprafaţa aproximativă în metri pătraţi	Procentul aproximativ faţă de doza pentru adult
2	0,15	9
4	0,25	14
6	0,33	19
8	0,40	23
10	0,46	27
15	0,63	36
20	0,83	48
25	0,95	55
30	1,08	62
35	1,20	69
40	1,30	75
45	1,40	81
50	1,51	87
55	1,58	91

Medicamentele industriale sunt prevăzute cu prospecte care indică dozele maxime care pot fi administrate la copil aşa cum au fost stabilite de firmele producătoare.

Uneori medicamentele sunt administrate cu măsuri aproximative, în special cele lichide sau pulberi nedivizate.

Tabelul nr.II

Unităţi farmaceutice aproximative de măsură în grame (6)

	apă distilată	soluţii apoase de săruri	poţiuni, julepuri	sirop	ulei	pulberi
1 lingură de supă	15	16	18	19,50	13,50	-
1 lingură de desert	10	12	13,50	13	9	-
1 linguriţă de cafea	5	4	4,50	6,50	4,50	-
1 pahar de lichior*	30	-	-	39	22	-
1 pahar de vin	100	-	-	-	-	-
1 pahar de apă*	150	-	-	195	135	-
1 ceaşcă de cafea	50	-	-	-	-	-
1 vârf de cuţit	-	-	-	-	-	0,5-1,0
1 linguriţă de cafea plină	-	-	-	-	-	2,5-5,0
1 linguriţă de cafea rasă	-	-	-	-	-	1,5-2,5

* - în alte lucrări informative paharului de lichior îi corespund 15 - 20g, iar pentru paharul de apă se prevede o capacitate de 200ml, respectiv 200g.

* * *

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Ciornea T., Scripcaru Gh., Radu D., Mihăescu V., Drăghici Gh., Astărăstoaie V.,** Medicină legală – Definiţii şi interpretări, Edit. Junimea Iaşi, 1986;
2. **Cuparencu B., Safta L., Suciu Gh., Varga A.,** Îndreptar de farmacografie şi interacţiuni medicamentoase, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1984;
3. **Cotrău M.,** Medicamentul de-a lungul vremii, Edit. Apollonia, Iaşi, 1995;
4. **Fica Cornelia,** Îndreptar pentru prepararea medicamentelor, Edit. Medicală Buc., 1983;
5. **Grecu I., Popoviciu V.,** Substanţe farmaceutice auxiliare, Edit. Facla, Timişoara, 1988;
6. **Grecu I., Enescu L.,** Ghidul farmacestului practician, Edit. Medicală, Buc. 1967;
7. **Ionescu-Stoian P., Adam L.., Rub Saidac Aurelia, Ciocănelea V., Ban I., Georgescu Elena, Savopol E**., Tehnică farmaceutică ed.II, Edit. Didactică şi pedagogică, Buc. 1974;
8. **Ionescu-Stoian P., Stănescu V., Savopol E.,** Formular farmaceutic, Edit. Medicală, Buc.1968;
9. **Moisescu-Duminică Al., Toma E.,** Farmacologie pentru cadre medii, Edit. Medicală, Buc.1974;
10. **Ozun R., Poenaru E.,** Medicină şi adevăr, Edit. Medicală, Buc., 1976;
11. **Popovici Iuliana, Lupuleasa D.,** Tehnologie farmaceutică, ed.II, Edit. Polirom, 2001;
12. **Stanciu N., Mărăşoiu Gh., Cruceanu I.,** Probleme de practică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc.,1964;
13. **Stănescu V.,** Tehnică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc., 1983;
14. **-----** Farmacopeea Română ed. a-IX- a, Edit. Medicală, Buc., 1976;
15. **-----** Farmacopeea Română ed. a-X- a, Edit. Medicală, Buc. 1993;
16. **-----**Legea nr.336 din 31/05/2002 pentru aprobarea Ordonanţei de urgenţă a Guvernului nr.152/1999 privind produsele medicamentoase de uz uman;

* * *

P A R T E A II

MOTTO

„Fără teorie, practica nu este decât rutină căpătată prin obişnuinţă"

Louis Pasteur

II. INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

Incompatibilităţile medicamentoase, în special cele farmaceutice constituie un capitol important al tehnologiei formelor medicamentoase şi al Farmacologiei.

Cuvântul „incompatibilitate" a luat naştere în limba română din asocierea celor două cuvinte – „compingo", care înseamnă a asocia, a amesteca şi „in" ce defineşte negaţia „nu", deci a nu se amesteca.

Interpretările noţinunii de „incompatibilitate" sunt variate şi mult discutate de către specilaişti. După unii, termenul de incompatibilitate trebuie înlăturat deoarece apariţia unor reacţii între componente se datoreşte unei formulări incorecte.

Rezultă că, dacă medicul întocmeşte prescripţii raţionale, iar farmacistul va folosi cele mai adecvate tehnici de lucru, toate dificultăţile pot fi rezolvate.Termenul de incompatibilitate se păstreză încă în unele farmacopei şi în literatura de specialitate, atrăgându-se prin aceasta atenţia medicului şi farmacistului asupra asocierii substanţelor medicamentoase.

Farmacopeele înţeleg prin incompatibilitate farmaceutică, reacţia care se produce între substanţele medicamentoase în anumite condiţii de prescriere în detrimentul omogenităţii sau eficacităţii preparatului.

II.1. CLASIFICAREA INCOMPATIBILITĂŢILOR MEDICAMENTOASE

În raport cu mediul în care se produc, incompatibilităţile medicamentoase se grupează în două mari categorii:

1. Incompatibilităţi medicamentoase care se produc „in vivo".

Acest tip de incompatibilităţi se produc în organismul bolnavului şi poartă denumirea de incompatibilităţi terapeutice, care se împart în:

a) - incompatibilităţi farmacocinetice, care desemnează procesele biologice ce apar la administrarea medicamentului având ca rezultat modificări de absorbţie, distribuţie a produsului medicamentos;
b) - incompatibilităţi farmacodinamice, care desemnează interacţiuni ce apar la acţiunea şi efectele medicamentului în organism.

2. Incompatibilităţi medicamentoase care se produc „in vitro".

Incompatibiliţile de acest gen se produc în afara organismului uman, în timpul preparării sau conservării medicamentului, sub acţiunea diverşilor factori externi. Acest tip de interacţiuni au primit denumirea de incompatibiliţi farmaceutice şi în funcţie de factorii fizici sau chimici care le generează sunt:

a) - incompatibilităţi fizice;
b) - incompatibilităţi chimice;
c) - incompatibilităţi fizico-chimice.

II.2. METODE DE PREVENIRE ŞI REZOLVARE A INCOMPATIBILITĂŢILOR FARMACEUTICE

Incompatibilităţile farmaceutice pot surveni în timpul procesului tehnologic de obţinere a medicamentului sau în perioada de conservare a acestuia ca urmare a acţiunii diverşilor factori de mediu.

Cauzele majore care conduc la apariţia de incompatibilităţi farmaceutice sunt:

- puritatea substanţei care intră în formula medicamentului;

F.R. ed. a-X-a, prevede gradul de puritate al fiecărei substanţe, înscriind condiţiile de puritate şi modul de verificare a limitelor acceptate pentru unele impurităţi provenite din procesul tehnologic. La prelucrarea medicamentelor în cursul operaţiilor farmaceutice, pot

surveni impurificări de natură microbiană, fizică sau chimică, unele impurităţi fiind aduse în medicament de însăşi substanţa activă, apa folosită la preparare sau chiar de ambalajul de condiţionare. Apa distilată folosită la prepararea medicamentelor trebuie să îndeplinească condiţiile prevăzute de farmacopee (2,7,17).

- conţinutul în substanţă a materiilor prime;

În F.R. ed. a-X-a sunt prevăzute pentru fiecare substanţă sau preparat limita pentru conţinutul în substanţă activă.

Monografiile de generalităţi ale formelor farmaceutice prevăd de asemenea, limite pentru conţinutul în substanţă activă, dar şi posibilitatea ca acestea să fie depăşite în anumite cazuri, când sunt înscrise în norme interne sau în standarde de stat. Limitele iau în calcul complexitatea formei farmaceutice la a cărei control se efectuează în prealabil separarea componentelor, cu pierderi inerente, precum şi de scăderea concentraţiei sau activităţii acestora în timpul conservării. Dacă aceste limite depăşesc limita inferioară înscrisă în normele de calitate, înainte de împlinirea termenului de cinci ani de la fabricaţie, se stabileşte un termen de valabilitate mai mic, care se trece pe eticheta produsului.

Pentru preparatele elaborate în farmacie, farmacistul trebuie să indice pe eticheta preparatului, termenul de valabilitate.

- conservarea necorespunzătoare a substanţei medicamentoase;

Farmacopea prevede pentru fiecare substanţă medicamentoasă păstrarea, funcţie de caz: „la rece", „la loc ferit de lumină", „ferit de umiditate", „închis etanş", „în flacoane pline", „în flacoane parafinate", „ferit de îngheţ", „ferit de căldură", „ferit de surse de foc", etc., dependent de stabilitatea sau comportarea acestora faţă de factorii externi energetici (căldură, lumină) sau de climă (umiditate, uscăciune excesivă), faţă de aer, respectiv oxigen şi dioxid de carbon (18).

- reacţii care apar între componente în diverse formule de preparare a medicamentului;

În principiu nu se va recurge la înlocuirea unui component din formula de preparare, ci se vor căuta modalităţi de lucru care să conducă la evitarea reacţillor survenite în procesul tehnologic, în scopul obţinerii unui preparat calitativ fizico-chimic şi cu proprietăţi farmacodinamice nediminuate (17).

II.2.1. INCOMPATIBILITĂŢI FIZICE

Incompatibilităţile fizice sunt procese care pot genera schimbări vizibile la prepararea medicamentului, influenţând calitatea şi estetica preparatului. Acestea pot surveni ca urmare a multiplelor cauze:

- insolubilitatea substanţei în concentraţia şi vehiculul prescris;
- nemiscibilitatea unor substanţe lichide;
- precipitarea fizică;
- modificarea stării de agregare;
- modificarea stării de consistenţă.

II.2.1.1. Insolubilitatea substanţei în concentraţia şi în vehiculul prescris

Operaţia de solubilizare constă în aducerea în soluţie sub formă de dispersie moleculară a unor substanţe care sunt prescrise peste limita de solubilitate sau sunt greu solubile, şi chiar insolubile.

F.R.ed.a-X-a privitor la solubilitate arată următorele: „solubilitatea poate fi exprimată prin specificarea volumului de solvent (ml) necesar pentru a dizolva 1g substanţă solidă sau 1ml substanţă lichidă la temperatura de 20^0C". Diferite solubilităţi pot fi exprimate şi cu ajutorul unor expresii: în acest caz, prevederile de solubilitate se referă la temperatura de 20^0-25^0C (18). Semnificaţia acestor expresii este redată mai jos.

Tabelul nr.III

Expresii folosite	Volum de solvent (ml) necesar pentru a dizolva 1g substanţă solidă sau 1ml substanţă lichidă	
foarte uşor solubil	cel mult	1 ml
uşor solubil	de la 1ml	până la10 ml
solubil	de la 10ml	până la 30 ml
puţin solubil	de la 30 ml	până la 100 ml
foarte puţin solubil	de la 100 ml	până la 500 ml
greu solubil	de la 500 ml	până la 1000 ml
foarte greu solubil	de la 1000 ml	până la 10000 ml
practic insolubil	mai mult de 10000 ml	

Pentru solubilizarea substanţelor greu solubile se folosesc diverse metode, dintre care prezentăm:

II.2.1.1.a. Preclucrarea substanţei insolubile (greu solubilă) într-un solvent în care aceasta este solubilă

Conform acestei metode solventul prescris de către medic este total înlocuit cu un alt solvent în care substanţa este solubilă, dar se va cere acordul medicului. Noul solvent ales nu trebuie să modifice proprietăţile farmacodinamice ale preparatului şi să nu aibă el însuşi acţiune farmacodinamică proprie.

I.2.1.1.b. Solubilizarea substanţelor greu solubile prin formare de complecşi moleculari şi de legături moleculare; solubilizarea prin intermediul altor substanţe

Solubilizarea unor substanţe medicamentoase se poate realiza prin formare cu alte substanţe a unor complecşi între moleculele donoare de electroni şi acceptoare de electroni, şi între moleculele donoare de electroni şi acceptoare de protoni (6).

În majoritatea cazurilor substanţele care se asociază pentru a forma combinaţii solubile trebuie să fie în raporturi stoechiometrice, iar energia complexului sau aductului este suma energiilor legăturilor secundare (16).

Cafeina este una dintre cele mai cunoscute substanţe, capabilă să formeze complecşi de această natură. Cafeina în asociere cu benzoatul de sodiu, salicilatul de sodiu formează un complex solubil în apă ca urmare a legăturii ion-dipol, care se realizează între gruparea amidică sau aminică a cafeinei cu anionul benzoat sau salicilat. Cafeina formează complecşi şi cu alte substanţe: acid acetilsalicilic, acidul para- şi meta-hidroxibenzoic, acidul salicilc, acidul citric, sărurile acidului salicilic, fenobarbital, etc., (1,7,16).

Riboflavina asociată cu cafeina, teofilina sau dimetiluracilul formează complecşi solubili în raport 1:1.

Teofilina împreună cu fenobarbitalul formează un complex solubil în raport 1:1.

Iodul se solubilizeză prin asociere cu iodura de potasiu şi formează un complex solubil. Spre deosebire de celelalte substanţe, iodul necesită pentru dizolvare o cantitate dublă din substanţa cu rol dizolvant. El formează un complex de forma:

a. $I_2 + KI = KI_3$ sau $K - I = I = I \rightarrow K - I \begin{matrix} \diagup I \\ \diagdown I \end{matrix}$

b. $I_2 + 2KI = K_2I_4$ sau $I - I = I - I \begin{matrix} \diagup K \\ \diagdown K \end{matrix}$

În cantităţi mai mari de 10-20g%, iodul se poate dizolva folosind solvenţi de tipul D.M.S.O. (dimetilsulfoxid) şi propilenglicol cu care formează iodaţi nevolatili (11).

Tabelul nr.IV

Substanţe medicamentoase care se solubilizează prin intermediul altor substanţe (5)

Substanţa de solubilizat	Substanţa care solubilizează	Mecanism de acţiune
acizi barbiturici	uretani, poliglicoli	acţiune complexantă
acid boric	glicerol, manitol	-
benzocaină	cafeină	-
cafeină	benzoat, citrate, salicil. Na	-
chinina	uree, uretan	-
cloramfenicol	glicoli, poliglicoli	-
tetraciclina	glicinat de sodiu	-
fier(II) oxalic, fosfat	fosfaţi, citraţi, tartraţi	-
fosfaţi greu solubili	boraţi alcalini	-
iod	ioduri alcaline	-
prednison, prednisolon şi alţi hormoni steroizi	salicilat, gentisat de sodiu	-
riboflavină	borat de sodiu, etanolamina 10-20%	-
tartraţi greu solubili	boraţi, tartraţi alcalini	-
teofilină, tebromină, cafeină	benzoat, salicilat de sodiu,acid mandelic, etilendiamina, etilamina	-
zinc oxid	carbonat de amoniu	-

II.2.1.1.c. Solubilizarea prin modificări aduse pH-ului

Starea acidă sau bazică conferită unei soluţii de către componentele acesteia poate influenţa solubilizarea unei substanţe a

cărei acţiune terapeutică ne interesează din punct de vedere farmacologic.

În aceste condiţii se va modifica pH-ul soluţiei în sensul solubilizării substanţei care ne interesează.

Un exemplu foarte cunoscut este solubilizarea cloramfenicolului prin intermediul unui sistem tampon format din 0,56g acid boric şi 1,05g tetraborat de sodiu. Acest tampon conferă soluţiei un pH cuprins între 8 - 8,6, pH la care cloramfenicolul se dizolvă în concentraţie de 1g%.

În cazul cloramfenicolului se va urmări ca limita de pH să nu fie mai mare de 9,00, limită peste care cloramfenicolul se degradează rapid (7).

În general pot surveni incompatibilităţi în acele sisteme care conţin săruri solubile de acizi slabi şi săruri solubile de baze slabe când se pot forma precipitate în timp. Pentru a evita aceste incompatibilităţi se poate aprecia pH-ul final al sistemului dacă se cunoaşte concentraţia substanţei susceptibile de a modifica pH-ul mediului şi pH-ul soluţiei fiecărui component.

Se presupune că pH-ul final al unui amestec a două substanţe în raport de 2:3 va fi egal cu de două ori valoarea pH-ului primei substanţe, la care se adaugă de trei ori valoarea pH-ului celei de-a doua, şi se împarte la cinci.

2 X 2 = 4; 3 X3 = 9; 4+9 = 13; 13 : 5 = 2,6;

Din calcul rezultă că pH-ul final al amestecului este de 2,6.

Există posibilitatea de a stabili prin calcul sau în mod experimental, cu exactitate pH-ul conferit de o substanţă solventului şi posibilitatea de a stabiliza pH-ul prin intermediul soluţiilor tampon, la valori dictate de considerente tehnologice sau terapeutice (7).

Tabelul nr.V

Substanţe care conferă soluţiei apoase pH puternic alcalin (17)

Substanţa medicamentoasă	Concentraţia soluţiei apoase la 100 g/g	pH-ul soluţiei
barbital sodic	1,0 – 5,0	9,2
citrat de sodiu tribazic	5,0	8,6
fosfat disodic	1,0 – 5,0	8,5
fenobarbital sodic	1,0 – 5,0	8,5
glicerofosfat de calciu	2,0	8,3
hidrogencarbonat de calciu	0,3 – 5,0	8,3
kaliu guaiacolsulfonic	5,0	7,5
metenamina	1,0 – 5,0	8,3 – 8,4
teobromină şi salicilat de sodiu	1,0 – 5,0	9,8
teofilină şi acetat de sodiu	1,0 – 5,0	9,6
tetraborat de sodiu	1,0 – 5,0	9,2

Tabelul nr.VI

Substanţe care conferă soluţiei apoase pH puternic acid în concentraţie de 1g% (17)

Substanţa medicamentoasă	pH-ul soluţiei	Substanţa medicamentoasă	pH-ul soluţiei
acetic (acid)	3,0	metadona (clorhidrat)	5,0
aluminiu (clorura)	4,0	natriu (fosfat)	4,0
aluminiu (sulfat)	4,0	natriu (tiosulfat)	4,0
amoniu (bromura)	5,0	nicotinic (acid)	3,5
amoniu (clorura)	5,0	papaverina (clorhidrat)	4,0
ascorbic (acid)	2,5	petidina (clorhidrat)	5,0
boric (acid)	5,0	fosforic (acid)	1,5
codeina (fosfat)	4,5	procaina (clorhidrat)	3,5
cocaina (clorhidrat)	4,5	resorcinol	5,0
clorhidric (acid)	1,0	tartric (acid)	2,0
citric (acid)	2,0	tetracaina (clorhidrat)	5,0
fier(II) (sulfat)	4,0	zinc (clorură)	4,0
lactic (acid)	2,5		

Modificările aduse pH-ului mediului în anumite cazuri, conduce la transformarea substanţelor greu solubile în săruri solubile, favorablile scopului urmărit de farmacistul practician. Această metodă se aplică

numai în cazul în care acţiunea terapeutică a substanţei active nu este modificată (6).

De exemplu, acidul salicilic utilizat extern ca antimicotic şi keratolitic nu se va transforma în salicilat de sodiu, sau să se înlocuiască cu acesta, deoarece are o altă acţiune.

Alegerea acidului sau bazei pentru solubilizare se face în funcţie de scopul urmărit, dar în aşa fel ca sarea rezultată să fie compatibilă cu celelalte componente din prescripţie şi să aibă efectul terapeutic al substanţei iniţiale.

Pentru preparatele de uz intern se folosesc mai ales acidul clorhidric, sau acizii citric şi tartric.

Pentru preparatele de uz extern se utilizează acidul boric la soluţiile apoase, iar pentru cele uleioase, acidul oleic (1).

În cazul substanţelor cu caracter bazic se folosesc de obicei hidroxizii de sodiu şi amoniu, fosfatul şi monohidrogencarbonatul de sodiu, trietanloamina, etilendiamina (1).

Tabelul nr.VII

Creşterea solubilităţii unor substanţe medicamentoase printransformare în săruri (6)

Subst. medicament ca acid sau bază	Solubilit. în apă	Subst.medicament. sub formă de sare	Solubilit. în apă
acid benzoic	1 : 400	sare de sodiu	1 : 2,0
adrenalina	1 : 3707	tartrat	1 : 3,0
atropina	1 : 666	sulfat	1 : 0,5
barbital	1 : 170	sare de sodiu	1 : 6,0
codeina	1 : 120	dihidrogenfosfat	1 : 4,0
chinidina	1 : 2000	sulfat	1 : 100,0
cortizon	1 : 50000	acetat	1 : 5000,0
fenobarbital	1 : 1000	sare de sodiu	1 : 1,5
papaverina	1 : 50000	clorura	1 : 40,0
procaina	1 : 770	clorura	1 : 1,0
tetraciclina	1 :2500	clorura	1 : 10,0

II.2.1.1.d. Solubilizarea prin asocierea a doi solvenţi miscibili

Când o substanţă are un coeficient de solubilitate mai redus în solventul prescris, se poate adăuga preparatului un alt solvent, asociind-ul cu primul pentru ca substanţa activă să se solubilizare. Cantitatea finală a preparatului va trebui să fie cea înscrisă de către medic pe reţetă, pentru a nu modifica posologia.

Cazurile de asociere a doi solvenţi miscibili se întâlnesc la amestecurile hidroglicerinate sau hidroalcoolice. Asocierea a doi sau mai mulţi solvenţi nu trebuie să aibă contraindicaţii terapeutice, şi nici activitate farmacodinamică proprie. Este cazul dizlovării acidului boric în amestecul de solvenţi alcool, glicerină, apă în diverse raporturi.

Mai amintim în acest sens solubilizarea anestezinei în glicerină la cald, după ce iniţial a fost umectată cu alcool; terpinul hidrat, insolubil în apă, se dizolvă în alcool de 40^{c}, fenolul este solubil în apă în raport de 1:15, solubilitatea va creşte la adaos de glicerină.

II.2.1.1.e. Solubilizarea prin înlocuirea substanţei insolubile cu derivaţi solubili

Această variantă de rezolvare a problemelor de solubilitate este cel mai des folosită, fiind recomandată de majoritatea practicienilor. Este posibil de realizat, când în farmacie sunt corespondenţi solubili ai substanţelor greu solubile. Înlocuirea se face pe baza calculului stoechiometric, folosindu-se masele moleculare ale substanţelor înscrise în farmacopee, şi nu gram la gram, aşa cum apare scris pe reţetă.

Exemplul cel mai des întâlnit în practica farmaceutică este înlocuirea fenobarbitalului, forma acidă, cu sarea sa de sodiu, foarte uşor solubilă.

II.2.1.1.f. Solubilizarea prin folosirea agenţilor tensioactivi

Multe substanţe medicamentoase insolubile sau greu solubile pot fi solubilizate utilizând substanţe tensioactive, care au proprietatea de a se asocia în soluţie apoasă, formând la o anumită concentraţie (concentraţie micelară critică), agregate, numite micele.

Solubilizarea substanţelor insolubile sau greu solubile, în prezenţa substanţelor tensioactive este însoţită de o micşorare a energiei libere, şi deci de o creştere a stabilităţii termodinamice a sistemului (6).

Dependent de structura lor şi de interrelaţiile pe care le realizează cu solventul, agenţii de solubilizare tensioactivă acţionează prin mecanisme diferite, şi anume:

- solubilizarea prin includerea substanţei medicamentoase greu solubile în micelele unei substanţe tensioactive amfifile;
- solubilizarea prin formare de săruri, complecşi moleculari sau asociaţii moleculare prin legături de hidrogen sau prin transfer de sarcină;

Solubilizarea substanţelor medicamentoase cu ajutorul tensidelor este influenţată de tipul de tensid, natura solubilizantului, temperatură, adaos de electroliţi sau neelectroliţi.

În general cantitatea de substanţă greu solubilă, solubilizată este proporţională în cazul tensidelor anionice, cu lungimea catenei hidrocarbonate a tensidului.

La tensidele cationice – în seria sărurilor de cetilpiridiniu - solubilitatea scade în ordinea: bromură, clorură, sulfat, acetat (1,6).

În cazul tensidelor neionice, lanţul hidrocarbonat influenţează puţin capacitatea solubilizantă, observându-se o uşoară creştere a acesteia, la creşterea catenei hidrocarbonate. Capacitatea solubilizantă a tensidelor neionice creşte în prezenţa poliolilor, ca: glicerină, sorbitol, etc., probabil, ca urmare a formării de punţi de hidrogen în straturi palisadice, însoţită de reticularea micelelor, fenomen cunoscut sub numele de cosolubilizare (6).

În literatura de specialitate sunt numeroase exemple de cosolubilizare a unor substanţe farmaceutice, cum ar fi: solubilizarea substanţelor antiseptice de tip fenolic, a antisepticelor iodate, hormoni steroizi, vitamine liposolubile, a unor antibiotice, a cloramfenicolului, grizeofulviei, a sulfamidei, etc.

Tabelul nr.VIII

Substanţe medicamentoase solubile în tenside (6)

Substanţa medicamentoasă	Tensid	Substanţa medicamentoasă	Tensid
acid acetilsalicilic	a, c, n	griseofulvina	n
acid benzoic (derivaţi)	a	hidrocortizon hemisuccinat	a, n
acid salicilic	n	iod	n
ape aromatice	n	metilprednisolon	n
benzocaina	a, c, n	metiltestosteron	n
cloramfenicol	n	progesteron	a, n
cortizon acetat	a	propionil eritromicina	n
fenobarbital	n	sulfizoxazol	n
fluoromethadona	n	testosteron	a, n
tetraciclina	a, c	triamcinolon	a, n
vitamina D	n	vitamina H	n
vitamina E	n	vitamina K	n

tensid: a = anionic c = cationic n = neionic

Cantitatea de agent tensioactiv necesară solubilizării substanţei medicamentoase greu solubile se calculează după formula:

$$g\% = \frac{c \times i}{m}$$

în care:

- g = cantitatea de tensid;
- c = conc.% a substanţei de solubilizat;
- i = coeficientul de solubilitate în apă a substanţei greu solubile;
- m = raportul dintre cantitatea de substanţă solubilizată şi cantitatea de tensid utilizat pentru solubilizare;
- „i" şi „m" au fost determinaţi prin experiment şi au diferite valori.

Tabelul nr. IX

Valori ale lui „i" şi „m" calculate experimental la următoarele substanţe

Substanţa medicamentoasă	i	m (Tween-80)	m (Tween-20)
acid salicilc	0,119	0,103	-
barbital	0,585	0,040	0,038
benzocaină	0,083	0,100	0,065
camfor	0,208	0,120	0,101
fenobarbital	0,091	0,066	0,040
mentol	0,054	0,145	0,046

II.2.1.1.g. Solubilizarea prin modificări aduse solventului- fenomenul de hidrotropie

Hidrotropia a fost folosită din cele mai vechi timpuri, în mod empiric, fără a se cunoaşte în intimitate fenomenul care produce o mărire a constantelor de solubilitate al unui ameste de lichide. Definiţia de hidrotropie a fost dată NEUBERG. Acesta a pus în evidenţă proprietatea soluţiilor apoase ale sărurilor unor acizi organici cu moleculă mică, care în concentraţie de 20-30%, pot solubiliza substanţe organice greu solubile în apă. Studiile au arătat că această proprietate o au şi soluţiile concentrate ale altor substanţe (9).

Proprietatea pe care o au unele substanţe organice în soluţii concentrate de a dizolva substanţe greu solubile în apă se numeşte hidrotropie, iar substanţele cu această proprietate se numesc hidrotrope (7,9,12,17).

Solubilizarea prin efect hidrotrop se datoreşte unor interacţiuni moleculare specifice şi nespecifice, şi constă în formarea sau activarea legăturilor de hidrogen, formarea de complecşi, micşorarea tensiunii superficiale a apei sau asocierii mai multor factori (6,12). Unii autori aseamănă solubilizarea prin efect hidrotrop, aceleia realizată în amestecul etanol-apă, cu formarea unor hidraţi micşti, mult mai solubili, de forma:$[A(H_2O)n]$ Hm

A = specia moleculară a substanţei greu solubilă în apă;
H = specia moleculară a substanţei hidrotrope;
n,m = coeficienţi numerici;

În procesul de solubilizare prin hidrotropie, natura legăturilor este dependentă de însăşi natura cuplului: substanţă solubilizată-substanţă hidrotropă (9). Exemple de substanţe cu efect hidrotrop:

- săruri de sodiu ale acizilor organici: acidul salicilic, acidul antranilic,
  acidul p-aminosalicilic, acidul nicotinic, acidul hidroxibenzoic, acidul naftoic, acidul p-toluensulfonic;
- baze organice : etilendiamina;
- amide: acetamida, metilacetamida, dimetilaceamida, amidele acidului succinic, adipic, salicilic, ftalic, glicolic, tartric, lactic;
- mono- şi polialcooli;
- polietilenglicoli lichizi cu mase moleculare cuprinse între 200-600;
- eterii glicolilor;
- esteri (6).

Tabelul nr.X

Substanţe solubilizate prin efect hidrotrop (5)

Substanţa greu solubilă	Substanţa hidrotropă, în soluţie
anestezină	- soluţie de benzoat de sodiu 40g/100ml apă, solubilizează cantităţi relativ mari de anestezină;
amobarbital	- soluţie apoasă de salicilat de sodiu;
	- soluţie de benzoat de sodiu şi para- toluensulfonat 0,5 M;
cafeină	- soluţie salicilat de sodiu (a);
	- soluţie benzoat de sodiu (b);
	- soluţie para-toluensulfonat de sodiu 0,5 M (c); cantitatea de substanţă dizolvată; a = 10,78; b = 5,67, c = 5,6;
chinină clorhidrică	- amestec din: chinină clorhidrat 2p, fenazonă 2p, apă distilată 4p;
codeină	- soluţie de salicilat de sodiu (a)
	- soluţie benzoat de sodiu în concentraţie: 0,5 M; 1,0 M; 1,5 M ; 2,0 M; (b) cantitatea solubilizată faţă de apă : (a) - 11,71; 18,42; 28,37; 39,28; (b) - 3,58; 7,79; 12,86; 18,44;
fenobarbital	- soluţii apoase de salicilat de sodiu în concentraţie (a) - 0,5M, solubilizează 1,9g substanţă;
	- soluţie de benzoat de sodiu 0,5 M (b) - solubilizează 1,4g substanţă;

Tabelul nr.X (continuare)

riboflavina	- soluţia de acid ascorbic 20% (pH=2,6) solubilizează o cantitate de riboflavină de 4,5 ori mai mare decât în apă la pH=6,3;
	- în soluţia apoasă de salicilat de sodiu 1,0 M; 2,0 M; 2,5 M sau 3,0 M creşterea solubilităţii faţă de apă este de 10,5; 35; 84,5; 151; 294; 585;
	- în soluţii de benzoat de sodiu 0,5 M ,creşterea solubilităţii faţă de apă este de 1,5;
teofilina	- în soluţiile apoase de salicilat de sodiu sau benzoat de sodiu 0,5 M, creşterea solubilităţii faţă de apă este de 12,58 ori, respectiv 4,77 ori;
teobromina	- în soluţie de salicilat de sodiu sau benzoat de sodiu 0,5 M, solubilitatea creşte faţă de apă de 10,6 ori, respectiv de 2,78 ori;

În solubilizarea prin hidrotropie se recurge la mărirea constantei dielectrice sau a grupelor polare a solventului, prin adăugarea unui al doilea solvent cu moment electric mare sau cu ajutorul unei substanţe solide (12).

După Savopol, solubilizarea prin efect hidrotropic ar prezenta unele caracteristici comune:

- solventul utilizat ca intermediu, este solvit preferenţial şi este solubil în apă;
- concentraţia solventului este cuprinsă între solubilitatea sa în apă şi cea a solventului utilizat ca intermediu;
- diluarea amestecului se poate face cu apă, limitat, iar cu solventul utilizat ca intermediu, fără limită (6,12).

Ca solvenţi se folosesc alcoolul etilic, glicerina, alcoolul benzilic, propilenglicolul. Tehnica a extins solubilizarea prin hidrotropie la cele mai variate substanţe ca: uleiuri volatile, azulene, trietanolamina, acizi organici.

II.2.1.2. Nemiscibilitatea unor substanţe lichide

În practică prelucrarea a două lichide nemiscibile este destul de des întâlnită. Se cunosc amestecurile de uleiuri volatile, cloroform cu apă din apele aromatice oficinale, amestecul de alcool-eter-apă, sirop din siropul cu eter, precum şi fenolul lichefiat, constituie doar câteva exemple din multitudinea de cazuri întâlnite în practica farmaceutică.

Emulsiile oferă cele mai concrete cazuri de prelucrare a două faze nemiscibile.

Ca şi în cazul substanţelor solide, dacă se aplică o tehnică corespunzătoare de lucru se poate înlătura acest inconvenient, asfel:

- folosirea de emulgatori A/U sau U/A, după caz, când preparatul va fi o emulsie;
- înlocuirea unei faze cu alta, care să fie miscibilă cu faza păstrată şi să nu modifice structura şi nici acţiunea farmacodinamică a preparatului (4).

Emulgatorii, sunt constituiţi din molecule polare care, adăugaţi în cantităţi mici în faza în care sunt mai solubili se adsorb şi se orientează la interfaţa celor două lichide, produc o reducere a tensiunii interfaciale şi formează pelicule în jurul particulelor fazei interne (6).

În funcţie de caracteristicele lor, emulgatorii pot fi clasificaţi, astfel:

1. După structura chimică

- tensioactivi - care acţionează ca emulgatori datorită scăderii tensiunii la interfaţă; ei înconjoară particulele fazei interne, crează un film monomolecular şi produc o micşorare a tendinţei de coalescenţă a particulelor fazei interne;
- coloizii hidrofili - care formează filme multimoleculare care rezistă la contopirea picăturilor şi nu produc o scădere apreciabilă a tensiunii superficiale; ei dau emulsii de tipul U/A - gumă arabică, gelatină, alginaţii, melticeluluoza, carboximetilceluloza sodică;
- substanţe fin pulverizate - care se adsorb la interfaţă şi produc un film special, un strat rezistent în jurul particulelor, care stabilizează emulsia de tip A/U şi de tip U/A (umectate de apă) - bentonita, argila, grafit, cărbune, săruri de metale grele, veegum.

2. **După tipul de emulsie** pe care îl formează, emulgatorii pot fi:

- emulgatori de tip U/A - săpunuri alcaline, gume, dextroze, pectine, proteine, albumine, gelatine, săruri de acizi rezinici, saponine, lecitine şi numerosi tensioactivi de sinteză cu caracter hidrofil;
- emulgatori de tip A/U - săpunuri alcalino-pământoase, săpunuri de rezine, ceruri, esteri ai alcoolilor şi acizilor graşi

superiori, steroli, lanolină, alcooli superiori, agenţi tensioactivi lipofilici.

3. După disocierea electolitică, emulgatorii se clasifică în:

- emulgatori anionici;
- cationici;
- amfionici;
- neionogeni (2,6,17).

Tabelul nr.XI

Solubilizarea unor uleiuri şi vitamine liposolubile în apă (16)

Substanţa de solubilizat	Cantitatea maximă solubilizată în apă	Cantitatea de agent de solubilizare = 10%
miristat de izopropil	0,8%	Tagat O2
ulei mineral	0,5%	Tagat O2
ulei de germeni de grâu	1,8%	Tagat O2
palmitat de vitamina A	1.3%	Tagat O2
vitamina D2	1,2%	Tagat O2
vitamina D3	1,2%	Tagat O2
vitamina F	1,0%	Tagat L2

Tabelul nr.XII

Solubilizarea în apă cu tensioactivi neionici a unor uleiuri volatile (6)

Substanţa de solubilizat	Cantitatea maximă solubilizată în apă	Proporţia de solubilizant = 10%
ulei de bergamot	2,o%	Tagat O2
ulei de lămaie	1,7%	Tagat L2
ulei de eucalipt	2,3%	Tagat L2
ulei de fenicul	2,o%	Tagat O2
ulei de pin	2,7%	Tagat L2
ulei de geraniu	3,o%	Tagat L2
ulei de lavandă	2,o%	Tagat L2
ulei de portocale	1,o%	Tagat O2
ulei de mentă	1.2%	Tagat O2
ulei de tim	1.o%	Tagat O2

II.2.1.3. Precipitarea fizică

Precipitarea fizică este un fenomen care conduce la scoaterea dintr-un sistem format din două sau mai multe componente a uneia dintre acestea, sub formă de precipitat, ca urmare a unor fenomene fizice. Între componente nu are loc o reacţie chimică pură, şi tocmai din această cauză există controverse în precizarea naturii sedimentului care apare într-un sistem şi este necesară stabilirea caracteristicelor fizice ale substanţei separate pentru a se putea pronunţa asupra tipului de fenomen (16).

Caracteristic precipitării fizice este fenomenul de salefiere sau salifiere, după unii autori.

Salefierea (salifierea) este fenomenul fizic de separare din soluţie a unui neelectrolit solubil sub acţiunea unui electrolit. O substanţă cu solubilitate mai mare deplasează din soluţie o substanţă cu solubilitate mai mică. Fenomenul de salefiere poate fi cauzat de competitivitatea diferită a unei substanţe din sistem pentru moleculele apei de solvatare, şi se explică prin modificarea constantei dielectrice a solventului (13,16). Fenomenul de salefiere apare în sistemul solid – lichid.

În procesul de salefiere, aşa cum se întâlneşte la prepararea medicamentelor, intervin o serie de factori, cum ar fi:

- concentraţia componentelor;
- natura sarcinilor electrice a particulelor dizolvate sau dispersate;
- procesul de asociere şi fixare la moleculele de dizolvant;
- acţiunea pH-ului, etc. (17).

Termenul de salefiere este întrebuinţat de obicei în chimia coloizilor pentru a caracteriza procesul de separare din soluţie a unui neelectrolit solubil, sub acţiunea unui electrolit. Procesul de salefiere este un proces complex, influenţat de produsul de solubilitate a unei substanţe, cât şi de activitatea ionică a celorlalţi electroliţi care se află în soluţie.

Adăugarea în soluţii saturate a unui electrolit cu ion comun antrenează precipitarea, respectiv salefierea de molecule nedisociate.

Diferenţa dintre salefiere şi precipitare în cazurile de separare a unui sediment într-un sistem complex constă în faptul că sedimentul este constituit în cazul salefierii de un component al sistemului, iar în cazul precipitării chimice, sedimentul este constituit din produsul

rezultat din reacţie, care este insolubil deoarece depăşeşte produsul de solubilitate al ionilor implicaţi în reacţie.

În cazul salefierii, electoliţii adăugaţi în sistem necesită pentru hidratarea ionilor proprii o cantitate mare de apă, aceasta fiind consumată, cantitatea rămasă este insuficientă pentru dizolvarea neelectrolitului.

Precipitările care au loc când în soluţie sunt prezenţi electroliţi cu un ion comun sunt destul de frecvente în practică, mai ales în cazul asocierii de săruri de alcaloizi cu bromuri sau ioduri alcaline. Salefierea sărurilor de alcaloizi în prezenţa derivaţilor halogenaţi (bromuri, ioduri) are loc, când aceştia ating concentraţia de 5g%. În tabelul de mai jos este redată solubilitatea unor alcaloizi sub formă de bază şi sare cu halogenii, precum şi concentraţia limită de electrolit halogenat care salefiază alcaloidul.

Tabelul nr.XIII

Solubilizarea alcaloizilor sub formă de bază sau sare în prezenţa sărurilor halogenate (15)

Alcaloid	Solubilitatea în g% a alcaloidului				Concetraţia în g% alcaloid-sare care precipită în prezenţa a	
	bază	Clorhidrat	Iodhidrat	Bromhidrat	5% KBr	5% KI
chinină	0,05	3,0	p.s	1,6	0,1	0,1
cocaină	0,03	50,0	p.s	50,0	-	0,5
codeină	0,80	4,0	1,5	1,6	0,5	0,3
dionină	0,26	10,0	2,2	1,6	1,0	0,7
emetină	0,10	11,0	0,6	1,6	1,0	0,1
papaverină	0,002	2,5	0,22	0,7	0,1	0,1
stricnină	0,013	1,6	0,33	0,8	0,2	0,04

În literatura de specilaitate nu sunt citate salefieri între cloruri şi săruri de alcaloizi, deoarece în afară de clorura de sodiu care se prescrie ca izotonizant în colire sau soluţii injectabile, în concentraţii relativ mici, celelalte cloruri se asociază mai rar cu săruri de alcaloizi. Se citează totuşi clorura de amoniu care precipită chinina în concentraţii mici. Pe de altă parte, clorhidraţii de alcaloizi sunt în general mai solubili decât bromhidraţii sau iodhidraţii corespunzători (15).

Studiind tabelul, şi analizând comparativ solubilitatea bromhidraţilor si iodhidraţilor de alcaloizi cu concentraţia la care aceştia salefiază în prezenţă de bromură şi iodură de potasiu, se observă că salefierea are loc la concentraţii la care sarea ar fi încă solubilă. La concentraţii mici de 1-2g% bromură sau iodură precipitarea nu are loc; în schimb, la concentraţii de 10g% sau mai mari, precipitarea apare chiar la concentraţii mai mici de sare de alcaloid decât acea indicată în tabel.

La prepararea unor medicamente, când un component poate salefia, cunoaşterea pH-ului are importanţă, deoarece între anumite limite de pH se poate evita precipitarea sărurilor de alcaloizi în cazul asocierii lor cu bromuri sau ioduri, prin acidularea mediului (15).

Pentru a preveni acest inconvenient se vor folosi diverse modalităţi de rezolvare, ca fi de exemplu:

- respectarea ordinei de dizolvare a componentelor atunci când cantitatea de bromură este sub 5g%;
- dublarea cantităţii de vehicul şi modificarea posologiei aşa încât bolnavul să primească doza de medicament prescrisă de medic, când cantitatea de bromură depăşeşte 5g%;
- prepararea sub formă de suspensie a preparatului cu condiţia ca substanţa care salefiază să nu depăşească doza maximă pentru 24 ore;
- separarea componentei care precipită, şi prepararea medicamentului în două flacoane separate cu condiţia respectării modului de administrare;
- separarea componentei care precipită, şi divizarea acesteia în caşete corespunzător numărului de doze prescrise, iar restul componentelor se vor prepara sub formă de soluţie, aşa cum a fost prescris de către medic (16).

Practica farmaceutică a evidenţiat fenomenul de salefiere şi la alte substanţe, cum ar fi: cloralhidrat, ihtiol, bacitracină, fenazonă, mucilagiile de metil- şi carboximetilceluloză.

Tabelul nr.XIV

Efectul salefiant al unor electroliţi asupra mucilagiilor de metilceluloză şi carboximetilceluloză sodică (1)

Electrolitul	Concentraţia (mol/l)	Electrolitul	Concentraţia (mol/l)
Metilceluloza			
sulfat de amoniu	0,6	acetat de sodiu	0,4
citrat de potasiu	0,6	sulfat de alumuniu	0,3
sulfat de potasiu	0,6	fosfat de sodiu	0,8
sulfat de sodiu	0,5	acid tanic	0,0 25
acetat bazic de plumb	0,1		
Carboximetilceluloză sodică			
sulfatul de fier (II)	soluţie saturată	clorură de calciu	0,02
sulfat de fier (III)	0,1	clorură de argint	0,0025
azotat de argint	0,05	azotat de plumb	0,0025
azotat de sodiu	0,03	acetat bazic de plumb	0,001
sulfat de aluminiu	0,02		

Precipitarea în soluţii coloidale este cauzată de fenomene fizice, şi se întâlneşte de obicei la soluţiile extraxctive: tincturi şi extracte fluide.

La asocierea tincturilor cu soluţii apoase apare o tulbureală sau un precipitat fin, uşor de reomogenizat. Precipitatul nu se va îndepărta prin filtrare, se va atenţiona prin „a se agita înainte de folosire”.

Apariţia de precipitate are loc şi la diluarea tincturilor cu alcool de altă concentreţie decât cea cu care a fost preparată tinctura sau extractul fluid. Inconvenientul se poate înlătura folosind polisorbat-80.

La preparatele care se administrează în picături, adaosul de polisorbat-80 conduce la micşorarea tensiunii superficiale, volumul picăturii se micşorează, şi este inluenţată doza terapeutică administrată. Pentru uz intern, polisorbaţii se folosesc în concentraţie până la 2%, deoarece conferă preparatului un gust neplăcut.

II.2.1.4. Modificarea stării de agregare

Modificarea stării de agregare se referă la incompatibilităţile survenite în special în formele farmaceutice solide, respectiv pulberi. Prin asocierea a două sau mai multe componente solide pot rezulta amestecuri umede datorită formării unor eutectice, care au puncte de topire de obicei mai joase decât punctele de topire a componentelor luate separat (1).

Studiul eutecticelor a fost efectuat prin analiză termică şi s-a demonstrat că într-un amestec, de exemplu de camfor cu salol cu punctele de topire de 178^0C, şi respectiv 43^0C, dependent de proporţiile în care acestea intră, punctul de topire poate scade pană la 60^0C.

Cea mai frecventă cauză a acestui fenomen este de natură fizică şi are loc între substanţe organice fiind datorat scăderii punctului de fuziune a substanţelor, ca urmare a impurificării reciproce. La asocierea pulberilor care formează eutectic poate surveni nu numai înmuierea amestecului, ci chiar lichefierea acestuia.

Formarea acestor „soluţii solide" între două componente este condiţionată de o anumită afinitate şi asemănare în reţeaua cristalină de acelaşi tip a componentelor, de mărimea şi energia de interacţiune. Rezultă că, în cazul acestor procese de înmuiere sau lichefiere a amestecurilor de două sau mai multe componente nu se poate face o separare netă în reacţii fizice şi reacţii chimice, fenomenul trebuie să fie interpretat în funcţie de factorii care intervin şi pot imprima amestecului starea lichidă.

Pentru ca fenomenul să se producă este necesar ca substanţele din amestec să aibă o anumită compoziţie chimică, să posede anumite grupe reactive, să fie supuse unei anumite acţiuni mecanice (pulverizare, presare, amestecare) sau calorice (topire), şi să se afle în anumite raporturi de concentraţii (17).

Dezavantajul acestui fenomen se citează numai la formele solide, şi se poate înlătura folosind o rondea hostia, când pulberile sunt divizate în caşete, iar în cazul pulberilor nedivizate prin adăugarea unei substanţe care se intercalează între particulele substanţelor care conduc la umezirea amestecului. Se preferă ca adaos pulberea de oxid de magneziu sau lactoză.

Se va avea în vedere modul de administrare, pentru a nu modifica numărul de doze indicat de medic.

Pentru preparatele moi (unguente, supozitoare) sau lichide, eutecticul prezintă un avantaj, deoarece permite dispersarea mai uniformă a componentelor.

În tabelul următor sunt prezentate amestecuri de substanţe care devin umede prin triturare sau după un interval de timp de contact.

Tabel nr.XV

Modificarea stării de agregarea amestecurilor substanţelor ca urmare a triturării sau a contactului prelungit (16)

salol	resorcinol	mentol	fenol	fenacetină	cloralhidrat	chinină şi săruri	camfor	ambobarbital	aminofilină	acid salicilic	acid acetilsalicidic	acetat de plumb	Componenta I + Componenta II
x				x					x			x	acid acetilsalicilic
		x		x			x		x				acid salicilic
x			x		x					x			aminofilina
	x	x					x						benzocaina
x	x	x	x	x	x					x			camfora
x		x		x									chinina
x	x	x		x		x	x		x	x			cloralhidrat
x	x	x	x		x			x		x	x		fenacetina
x	x			x	x	x	x			x	x		fenazona
x	x	x		x	x		x		x				fenol
					x					x	x		fosfat de sodiu
			x								x		metenamina
x	x		x	x	x	x	x			x			mentol
x		x	x	x	x		x		x	x		x	resorcinol
	x			x	x								salicilat de sodiu
	x	x	x	x	x	x	x	x			x		salol
x	x	x	x	x		x	x		x				timol
x	x		x										terpin hidrat
x		x		x		x							uree
x		x				x				x			uretan

Tabelul nr.XVI

Amestecuri eutectice (1)

Componenta I	Componenta II	Concentraţia componentei I (g%)	Temperatura eutecticului (^{0}C)
bromizoval	salol	3,5	40,8
barbital	salol	1,5	41,2
timol	uree	95,5	43,0
timol	acetanilidă	65,0	16,5
timol	fenol	48,2	6,7
timol	salol	37,5	15,6
timol	acid salicilic	96,2	46,2

Practica a pus în evidenţă cazuri de întărire a amestecurilor, cum este amestecul rezultat din asocierea benzocainei cu fenacetina şi cu acidul salicilic. Amestecul obţinut se întăreşte formând o masă închisă la culoare.

De asemenea pulberile care formează amestecuri umede, la asociere cu oxid de magneziu, conduc la întărirea amestecului (16).

II.2.1.5. Modificarea stării de consistenţă

Această incompatibilitate fizică se întâlneşte la preparatele farmaceutice care conţin diferite substanţe coloidale anorganice sau organice.

Consistenţa acestor preparate poate fi modificată prin:

- adaos de solvenţi polari, ca: alcool, acetonă, care în diferite concentraţii pot cauza floculări ale hidroxizilor din preparatele apoase sau chiar precipitarea acestora (1).

Modificarea consistenţei gelului macromoleculei se datorează distrugerii legăturilor de solvatare dintre particulele macromoleculei şi a dizolvantului, deci a desolvatării, urmată de micşorarea solubilităţii polimerului. Aceleaşi fenomene se produc şi în prezenţa altor polioli: sorbitol, manitol, glicerol, care produc floculări sau gelificări.

Tabelul nr.XVII

Concentraţia limită de alcool care produce floculareа preparatelor apoase cu substanţe macromoleculare (1)

Denumirea macromoleculei	Concentaţia de etanol %
acid poliacrilic	35-40
alginaţii	25
carboximetilceluloză sodică	40-50
etilhidroxiceluloz a	80-90
gumă arabică	cca.-60
gumă tragacanta	40-50
hidroximetilceluloza	80-90
metilceluloza	cca.-60

Starea de vâsozitate (consistenţă) a preparatelor este influenţată şi de pH-ul mediului. Preparatele cu metilceluloză, hidroximetilceluloză, carboximetilceluloză sodică sunt stabile pe o scară largă de pH=3-11. Preparatele care conţin gumă arabică, tragacanta, pectine, alginat de sodiu îşi modifică stuctura la adaos de acizi sau alcali (1,16).

- adaos de electroliţi: în funcţie de concentraţia electrolitului pot avea loc floculări sau precipitări (fenomenul de salefiere).
- modificarea consistenţei se poate produce şi în cazul emulsiilor fluide sau a unguentelor tip emulsie, datorită unor reacţii între emulgator şi unele substanţe active.

Unguentele-emulsii care conţin emulgatori anionici sunt incompatibile cu substanţe cationice: baze de amoniu cuaternare, clorhidratul de efedrină, sulfatul de neomicină, clohidratul de procaină, etc. Această incompatibilitate se poate evita înlocuind emulgatorii anionici cu emulgatori neionici.

Sistemul dispers al emulsiilor se poate distruge şi sub acţiunea unor substanţe tensioactive care se fixează pe emulgator şi produc o slăbire a filmului, acest fenomen s-a observat la emulsiile de tip A/U care conţin emulgatori neionici în prezenţa compuşilor fenolici, cum este sulfobituminatul de amoniu, tumenolul (1) .

Tabelul nr.XVIII

Concentraţa limită de tumenol care poate provoca separarea amestecului eucerină-apă (1)

Conţinutul în apă a eucerinei anhidre %	10	20	30	40	50	60	70
Concentaţia de tumenol %	50	46	41,8	36,3	30	22,4	13

II.2.2. INCOMPATIBILITĂŢI CHIMICE

Incompatibilităţile chimice se produc între componentele asociate ale unui medicament.

O substsnţă chimică va intra în reacţie cu altă substanţă, când aranjamentul electronic periferic este de aşa natură încât permite cedarea sau aceptarea unuia sau mai multora dintre electroni sub acţiunea unor surse activatoare (16). Ca surse activatoare de reacţie pot fi: lumina, căldura, radiaţiile X, pH-ul mediului, etc.

Ca reacţia chimică să aibă loc este necesar, ca pe lângă sursele activatoare de energie, să coexiste şi substanţele în stare ionizată. Dacă substanţele sunt susceptibile să reacţioneze, fenomenul are loc cu o viteză dependentă de procentul de substanţă disociată în ioni şi ritmul de deplasare a ionilor reactanţi, respectiv de energia primită de sistem din afară (lumină, căldură).

De obicei incompatibilităţile chimice se produc imediat după preparare sau chiar în timpul preparării.

Dacă reacţiile care au loc conduc la o degradare lentă, în timp, şi modificările sunt sesizate după un interval de timp care depăşeşte durata preparării şi chiar a administrării preparatului, nu se mai discută de incompatibilitatea componentelor, ci se face referire la stabilitatea preparatului (16). Unii autori consideră incompatibilităţile chimice a căror reacţie de desfăşurare este foarte lentă ca fiind „incompatibilităţi întârziate”. (1)

Incompatibilităţile chimice sunt vizibile prin modificările pe care le produc, ca de exemlpu:

- formarea unei mase cimentate sau gelatinizate datorită hidratării, polimerizării sau cristalizării substanţelor ;
- schimbarea culorii în urma variaţiei de pH;
- formarea de substanţe insolubile, degajări de gaze;
- oxidări cauzate de aer, căldură, pH, catalizatori;
- racemizarea datorită conversiei unui medicament optic activ în formă inactivă;
- reduceri prin efectul luminii sau a substanţelor reducătoare;
- apariţia de lichide insolubile care separă;
- apariţia de substanţe cu potenţial exploziv;
- transformarea medicamentului într-un produs iritant sau toxic cu modificarea acţiunii fiziologice sau anularea acesteia (1,16).

Reacţiile chimice care conduc la degradarea unui medicament sunt variate şi pot avea loc atât în soluţie cât şi în stare solidă.

Reacţiile cele mai frecvente care se produc în soluţie sunt:

1. reacţii de hidroliză;
2. reacţii de oxidare;
3. reacţii de reducere;
4. reacţii de precipitare;

În stare solidă, cele mai des întâlnite reacţii sunt cele de oxidare, carbonatare, decarboxilare.

Când sistemul care constituie medicamentul este format dintr-o singură substanţă, incompatibilitatea o poate constitui însuşi faptul că substanţa nu se dizolvă şi conduce la un medicament cu biodisponibilitate redusă. Substanţele insolubile nu pot participa la reacţii de dublu schimb.

Dacă sistemul care constituie medicamentul este format din două sau mai multe substanţe, reacţiile sunt mai complexe, fiecare în parte reacţionând cu ionii apei, cu oxigenul şi dioxidul de carbon, conferind mediului un pH caracteristic, şi în plus putând să reacţioneze cu ionii celorlalte componente (17).

II.2.2.1. Reacţia de hidroliză

Hidroliza este o reacţie chimică la care iau parte ionii apei. Reacţiile de hidroliză sunt caracteristice sărurilor formate din acizi tari cu baze slabe, şi sărurilor formate din baze tari cu acizi slabi. Reacţii de hidoliză dau şi sărurile amfotere. Hidroliza poate fi acidă sau bazică, în

funcţie de concentraţia ionilor de H^+(hidrogen) sau ^-OH (hidroxil) rezultaţi în urma reacţiei.

Reacţiile de hidroliză constituie cele mai comune reacţii de degradare a substanţelor medicamentoase. Vitezele de reacţie sunt dependente de labilitatea tipului de legături scindate, pH, soluţii tampon, temperatură, polaritatea solventului, etc. Deoarece moleculele de apă sunt agenţi nucleofili slabi, reacţiile de hidroliză sunt catalizate de ionii hidroniu (H_3O^+) şi hidroxil (HO^-); este o cataliză specifică.

Pentru unele reacţii catalizate de ionii de H_3O^+ şi HO^- există un domeniu de pH în care vitezele parţiale datorate catalizei fiecăruia dintre ionii H_3O^+ şi HO^- sunt egale; este zona de pH izocatalitică (6). În acest interval de pH, viteza reacţiei de hidroliză este minimă şi stabilitatea substanţei medicamentoase la hidroliză este maximă. Zona izocatalitică corespunde la un pH aproximativ egal cu 7, în cazul în care concentraţia ionilor de hidroniu şi hidroxil este egală în cadrul reacţiei de hidroliză.

În scopul asigurării unei stabilităţi cât mai adecvate a soluţiilor medicamentoase, susceptibile de hidroliză, este necesar a se ajusta pH-ul la valori corespunzătoare zonei izocatalitice, în care descompunerea este minimă.

Tabel nr.XIX

PH-ul corespunzător (zona izocatalitică) stabilităţii maxime a unor soluţii apoase medicamentoase (6)

Soluţia hidrolizată	pH-ul corespunzător stabilităţii maxime	Temperatura ^0C
acid acetilsalicilic	2,3o	25
acid pantotenic	5,oo	-
acetilcolina	3.73	25
atropina	3.24	100
benzocaina	4,90	25
cocaina	3,60	25
cincocaina	5,00	25
cloramfenicol	6,00	25
cicloserina	11,00	25
penicilina	6,50	25

Substanţele cele mai susceptibile de hidroliză sunt esterii, scindându-se legătura esterică cu formare de acid şi alcool. Hidroliza esterilor decurge cu viteze mari în mediul acid sau bazic. De exemplu, atropina se descompune prin hidroliză acidă sau bazică şi se transformă în tropină şi acid tropic.

Lactonele, lactamele (penicilinele ca amide ciclice) hidrolizează în mediul bazic. În cazul penicilinelor, prin hidroliză are loc scindarea legăturii beta-lactamice, foarte labilă, cu formare de acid penicilinic şi acid penicilanic (6).

Exemplele de substanţe care hidrolizează sunt numeroase, şi citǎm din acestea doar cele mai des întâlnite în practică:

- acidul acetilsalicilic în mediul alcalin;
- anestezina, clorbutanolul în mediul alcalin;
- clorura de zinc, în apă cu formare de oxiclorură de zinc insolubilă;
- clorhidratul de procaină, în apă, la încălzire;
- fenobarbitalul sodic în mediu alcalin cu formare fenilacetiluree;
- sulfatul de atropină în mediu alcalin, se formează mai ales la cald, acid tropic, şi tropină.

II.2.2.2. Reacţia de oxidare , reacţia de reducere

Reacţiile de oxidare se întâlnesc de obicei alături de reacţiile reducere, deoarece aceste reacţii se produc în sistem redox - când o substanţă se reduce, implicit cea cu care intră în reacţie se oxidează. Oxidările se datoresc unor asocieri neadecvate, expunerea preparatelor la aer, lumină, conservarea la temperaturi ridicate, pH incorect ajustat, prezenţa catalizatorilor (ioni de metale, exces de ioni de hidroxil, enzime, bacterii, etc.) .

Exemple de reacţii de oxidare a substanţelor în funcţie de diverşi agenţi de oxidare:

- oxidarea la cald – suferă o asemenea oxidare următoarele substanţe: epinefrina, fenilefrina, apomorfina, morfina, noradrenalina, glucoza, glutamatul de sodiu şi derivaţii săi ;
- autooxidarea – este întâlnită la uleiuri şi grăsimi, substanţe fenolice, vitamine care suferă reacţii de autooxidare şi oxidare în lanţ;
- oxidarea enzimatică – se produce în special sub acţiunea oxidazelor şi peroxidazelor din guma arabică care poate da

incompatibilităţi cu substanţe de tipul fenolilor (morfină, adrenalină, guaiacol, etc.) şi cu substanţe care conţin azot în moleculă (fenazonă, aminofilină, alcaloizi,etc.).

Oxigenul din aer poate produce descompunerea unor substanţe ca urmare a procesului de oxidare.

Reacţiile de reducere - sunt mai puţin frecvente în prescripţii şi au loc în cazul următoarelor asocieri de substanţe:

- azotatul de argint cu extracte vegetale, taninuri, se reduce la argint metalic când se obţin preparate colorate în negru;
- azotatul de argint cu tetraboratul de sodiu – se formează oxidul brun de argint (Ag_2O);
- cloramidura de mercur cu resorcina – se formează mercur metalic;
- permanganat de potasiu cu excipienţi de natură organică;
- clorură ferică cu acid ascorbic;
- resorcinol cu subnitrat de bismut – se formează bismut metalic;
- tetraboratul de sodiu cu calomelul – se formează oxid mercuros de culoare neagră;
- clorura mercurică cu alcool – se formează calomel;
- azotat de argint cu adrenalină, clorhidrat de pilocarpină şi alte săruri de alcaloizi – se formează argint metalic negru, cu excepţia clorhidratului de efedrină care precipită dar nu reduce argintul din azotatul de argint (15,16).

II.2.2.3. Reacţia de precipitare

Precipitarea se produce prin recţiile directe a două sau mai multe componente, când se formează precipitate insolubile.

Precipitarea în soluţie are loc ca urmare a cauzelor:

- datorită pH-ului neprielnic a unei soluţii care poate retrograda disocierea uneia sau ambelor componente asociate;
- precipitarea are loc la asocierea a două componente ionizabile, dacă produsul ionic al substanţei rezultate din reacţie este mai mare decât produsul de solubilitate;

Produsul de solubilitate al unei substanţe care disociază în doi ioni este egal cu produsul dintre concentraţiile ionilor respectivi.

În acest caz, concentraţia fiecărui ion este egală cu solubilitatea substanţei exprimată în moli/l, iar produsul de solubilitate este egal cu solubilitatea ridicată la patrat. Produsul ionic al substanţei rezultată din

reacţie se calculează ţinând seama de concentraţia exprimată în moli/l a ambelor componente şi de gradul de ionizare a ionilor reactanţi.

- apariţia de precipitate ca urmare a reacţiilor dintre componente cu formare de complecşi sau a reacţiilor de dublu schimb;
- formarea de combinaţii greu solubile ca urmare a acţiunii unor tenside asupra substanţelor cation-active;

Amintim în acest sens, formarea de combinaţii greu solubile ca urmare a reacţiei dintre laurilsulfatul de sodiu cu substanţele: clorhidratul de procaină, clorhirdatul de efedrină, fosfatul de codeină, sulfatul de neomicină, cu săruri de calciu, bariu, metale grele (1).

- floculări şi precipitate se pot crea la asocierea compuşilor macromoleculari din preparatele farmaceutice cu ioni ai metalelor: Ag^{+}, Hg^{2+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+}.

Efectul de precipitare în aceste cazuri este în funcţie şi de valenţa ionilor.

Tabelul nr.XX

Reacţii de precipitare a sărurilor de alcaloizi (5,17)

Sarea de alcaloid	Soluţie apoasă de							
	conc. g%	Br^{-} 5%	I^{-} 5%	SO_4^{2-} 5%	citraţi 5%	salicilaţi 1%	acetaţi *	benzoaţi **
Etilmorfina (HCl)	0,10	-	-	-	-	-	-	-
Etilmorfina (HCl)	0,70	-	x	-	-	-	-	-
Etilmorfina (HCl)	1,00	x	-	-	-	-	-	-
Chinidină sulfat	0,10	-	x	-	-	x	-	-
Chinidină sulfat	1,0	x	-	-	-	-	-	-
Chinină (HCl)	0,10	x	x	x	x	x	x	x
Chinină (HCl)	1,00	-	-	x	-	-	x	x
Codeină fosfat	0,30	-	x	-	-	-	-	-
Codeină fosfat	0,50	x	-	-	-	-	-	-
Codeină fosfat	1,50	-	-	-	-	-	-	-
Papaverină (HCl)	0,10	x	x	-	-	-	-	-
Procaină (HCl)****	0,60	-	x	-	-	-	-	-

Tabelul nr.XX (continuare)

Cafeină (citrat)***	0,10	-	-	-	-	-	-	-
Cafeină (benzoat)***	0,10	-	-	-	-	-	-	-
Cafeină (salicilat)***	0,10	-	-	-	-	-	-	-

* solubilitatea acetatului de chinină: 0,17/100g apă;
** solubilitatea benzoatului de chinină: 0,17g/100g apă;
*** cafeină (benzoat, citrat, salicilat) precipită în soluţii de tanaţi 1%;
**** procaină (HCl) , este sarea unei baze azotate sintetice şi precipită după acelaşi mecanism ca şi alcaloizii enumeraţi cu soluţiile substanţelor trecute în tabel.

Tabelul nr.XXI

Precipitarea în soluţie sub formă de complecşi insolubili (12)

Componenta I + Componenta II	acidul acetisalicilic	acidul salicilic în solutie	amidon	albumină	agar	clorura mercurică	gelatină	procaină (HCl)	sulfatiazol	salicilat de sodiu	guma arabică (mucilag)	nitroceluloză din colodiu
barbital	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
beta-naftol	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
cocaina (HCl)	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
efedrina (HCl) sau bază	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-
fenazona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-
fenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x
formaldehidă	-	-	x	x	x	-	x	-	-	-	-	-
penicilină	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-
tetraboratul de sodiu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x

Tabelul nr. XXII

Precipitarea în soluţie ca urmare a reacţiilor de dublu schimb (17)

Componenta nr.I	Componenta nr.II	Produs rezultat
acetat de plumb	borax sulfat de zinc	borat de plumb sulfat de plumb
acid tanic şi tanaţi solubili	acetotartrat de aluminiu	tanat de aluminiu
azotat de argint	cloruri, bromuri, ioduri, sulfaţi greu solubili	săruri de argint insolubile
	borax	oxid brun de argint
	tartrat de adrenalină în colire	tartrat de argint
	sulfat de zinc în colire	sulfat de argint
clorură de zinc	borax	metaboratul de zinc
salicilat de sodiu	bromură de calciu, clorură de calciu	salicilat de calciu
săruri de calciu	benzoat , sulfat, citrat, fosfat de sodiu sulfat de magneziu săruri de alcaloizi, fenobarbital sodic, sulfamide sodice	săruri de calciu insolubile; eliberarea alcaloizilor sub formă de baze insolubile
sulfat de atropină	săruri de calciu	sulfat de calciu
fosfat de codeină		fosfat de calciu
hidrogencarbonatul de sodiu	hidroxid de calciu	carbonat de calciu
acizi minerali	benzoat de sodiu salicilat de sodiu fenobarbital sodic	acidul organic fenobarbitalul acid
baze fixe	săruri de alcaloizi (fără morfină.HCl)	alcaloizi bază
chinină (HCl)	acetaţi, benzoaţi, citraţi, fosfaţi, salicilaţi, alcalii	precipită baza fosfat, salicilat de chinină greu solubilă
tiamina (HCl)	ioduri, carbonaţi, hidrogencarbonaţi, fosfat de sodiu, borax	tiamina insolubilă

Tabelul nr.XXII (continuare)

ioduri	săruri de alcaloizi (azotat de pilocarpină, morfină clorhidrat, periodat de stricnină)	iodhidraţi
proteinat şi vitelinat de argint	clorură de sodiu	precipită în timp

Posibilitatea de reacţie dintre substanţe este foarte diversă; ceea ce s-a prezentat în tabelele de mai sus, constituie cazurile cele mai frecvent întâlnite.

Un loc important în cadrul reacţiilor chimice îl ocupă reacţiile dintre substanţa medicamentoasă şi substanţele ajutătoare (adjuvanţi). S-a observat inactivarea unor substanţe antimicrobiene în prezenţa macromoleculelor prin formarea unor complecşi mai puţin activi. Tensidele în concentraţii superioare concentraţiei micelare critice produc o scădere evidentă a activităţii antimicrobiene.

Cele mai fercvente reacţii dintre substanţele macromoleculare şi cele medicamentoase sunt de tipul combinaţiilor complexe (complecşi chelaţi, moleculari, de incluziune, complecşi micelari; care ocupă primul loc).

În general, reacţiile între substanţele medicamentoase şi substanţele macromoleculare utilizate ca adjuvanţi, implică sub aspect chimic, modificări ale proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase, sub aspect microbiologic reducerea activităţii sau chiar inactivarea unor conservanţi sau substanţe antimicrobiene, iar sub aspect biofarmaceutic conduc la modificarea absorbţiei (3).

II.2.2.4. Reacţia de esterificare

Esterii se formează prin reacţia dintre un alcool şi un acid cu eliminare de apă (6,10). Formarea de esteri se întâlneşte des în practică, şi anume:

- în soluţiile alcoolice de acid boric se poate considera că se formează borat de etil;
- la asocierea acidului boric cu glicerina sau monozaharide se formează esterul (acid gliceroboric) care se comportă ca un acid monobazic relativ tare;
- în oţetul aromatic, acidul acetic reacţionează cu alcoolul şi formează acetatul de etil (1,6,10).

II.2.2.5. Reacţia de racemizare

Prin reacţia de racemizare, se înţelege procesul prin care substanţe optic active trec în izomeri racemici, respectiv se formează derivatul levogir şi dextrogir în cantităţi egale şi activitatea optică este modificată sau anulată.

Racemizarea se observă numai la compuşii optic activi.

Din punct de vedere practic trebuie să se lucreze în condiţii bine determinate pentru a se evita racemizarea. De exemplu, adrenalina la pH=1 se racemizează la temperatura normală cca. 10% în timp de o oră, pe când la pH=3,5 , racemizarea este mai înceată, chiar la cald.

Alte reacţii care mai pot avea loc între componentele unui preparat sunt: reacţii de adiţie, de substituţie, de polimerizare; lumina produce o serie de modificări, ca de exemplu:

- sărurile de argint în soluţie, expuse la lumină se închid la culoare;
- calomelul sub influenţa luminii trece în clorură mercurică şi mercur;
- azotatul de pilocarpină, clorhidratul de piridoxină se închid la culoare şi se inactivează;
- siropul de clorură feroasă oxidat, revine la starea feroasă prin expunere la lumină;
- resorcinolul, îndeosebi în mediul alcalin se colorează sub acţiunea luminii în roz, apoi în brun;
- metilceluloza precipită în soluţii la cald;
- uleiul de peşte se inactivează la încălzire peste 35^0C;
- metenamina se descompune la cald cu formare de amoniac şi formaldehidă;
- majoritatea antibioticelor nu suportă încălzirea.

II.2.3. INCOPATIBILITĂŢI FIZICO-CHIMICE

Incompatibilităţile fizico-chimice includ în forma lor de manifestare atât fenomene fizice, cât şi fenomene chimice în strânsă interdependenţă.

De obicei acest tip de interacţinuni este caracteristic substanţelor macromoleculare (coloizi naturali, produşi semisintetici derivaţi de celuloză, tenside şi mase plastice) cu substanţe medicamentoase active şi auxiliare.

În urma acestor interacţiuni rezultă combinaţii complexe: cu interes deosebit fiind combinaţiile de incluziune, asociaţii micelare, complecşi moleculari (3,7).

II.2.3.1. Combinaţii de incluziune

Combinaţiile de incluziune sunt cele mai simple combinaţii care rezultă la interacţiunea macromoleculei (gazda, molecula suport) cu substanţa activă.
Ele se produc fără participarea forţelor de valenţă , ci doar prin intermediul legăturilor de hidrogen care se pot stabili între atomii aceleaşi molecule (intramoleculare) sau între atomii unor molecule diferite (intermoleculare).

În tehnologia farmaceutică se întâlnesc combinaţii de incluziune a ureei, a acidului dezoxicolic, care servesc la prepararea aducţilor gastro-rezistenţi. Se menţionează combinaţiile de incluziune ale acidului dezoxicolic cu diferite substanţe active: camfor, salol, colesterol, vitamina K_1, D_2, D_3, fenantren, etc. (1,3). În industrie se utilizează combinaţiile de incluziune de tip canal a tioureei pentru separarea diferitelor fracţiuni din ţiţei (alcooli graşi, esteri, eteri, aldehide, amine).

II.2.3.2. Asociaţii micelare

Asociaţiile micelare sunt formaţiuni care iau naştere prin includerea substanţei active în micele. Includerea substanţei active se face la suprafaţa micelei, între moleculele micelei sau în interiorul micelei. Cantitatea de substanţă medicamentoasă inclusă în micele depinde de dimensiunile spaţiului intermicelar, a moleculelor principiului activ, temperatură, pH, etc.

II.2.3.3. Complecşi moleculari

Acest tip de combinaţii se formează prin legături de valenţe secundare între moleculele substanţei active şi atomii sau grupele de atomi din polimeri. Interacţiunile dintre compuşii macromoleculari şi substanţele medicamentoase în majoritatea cazurilor sunt „mascate”, ele pot avea repercusiunui asupra structurii macromoleculei, solvatării ei şi în mod implicit asupra vâscozităţii preparatului.

Din acest grup de combinaţii, mai des întâlniţi sunt complecşii de adsorbţie.

În aceste combinaţii substanţele medicamentoase sunt fixate de către macromolecule prin procese de adsorbţie sau procese chimice care conduc la formarea de complecşi. Complecşi de adsorbţie pot forma următoarele substanţe:

- coloizii anorganici: bioxidul de siliciu cu grad mare de dispersie (aerosilul), bentonitele cu rol de agenţi de vâscozitate (1);
- macromolecule de tip ionogen: carboximetilceluloza sodică, alginatul de sodiu, acidul poliacrilic, în prezenţa unor substanţe de tip cationic (combinaţii cuaternare de amoniu), pot produce o scădere a activităţii acestora cu 80-90% (17).

De asemenea este redusă activitatea clorbutanolului, polimixinei, clorhexidinei sub acţiunea carboximetilcelulozei sodice în conc. de 1% . În prezenţa acestor macromolecule s-a constatat diminuarea efectului antibacterian şi a unor substanţe anionice (etilmercuritiosalicilatul de sodiu) şi neionogene (nitrofuralul).

- macromolecule de tip neionogen: metilceluloza şi alţi derivaţi semisintetici ai celulozei, polivinilpirolidona, au capacitatea de a forma asociaţii cu agenţi antibacterieni, cărora le scade activitatea mai puţin decât carboximetilceluloza sodică. Metilceluloza are afinitate spre substanţele medicamentoase cationice şi mai puţin pentru cele anionice.

Pentru a se evita apariţia unor astfel de incompatibilităţi este bine de cunoscut substanţele care sunt compatibile cu anumite macromolecule.

Tabelul nr.XXIII

Compatibilitatea unor substanţe medicamentoase cu derivaţi de celuloză (6)

Substanţa medicamentoasă	Conc. g%	Metilceluloza	CMC-Na
acid benzoic	0,10	-	-
acid tanic	10,00	X	-
alcool triclorizobutiric (clorbutanolul)	0,50	-	-
argint nitric	2,00	(X)	(X)
benzalconiu (clorură)	0,10	-	-
cupru (sulfat)	1,00	-	X
fenol	5,00	X	-
formaldehidă (soluţie)	40,00	-	-
mercur (II) (clorură)	1,00	-	-
metil p – hidroxibenzoic	0,05		
metil rosanilin clorat (violet de genţiana)	1,00	-	-
procaină (clorhidrat)	2,00	-	-
resorcină	5,00	X	-
zinc (sulfat)	10,00	-	-
substanţe medicamentoase acide (până la pH = 2)			

Legendă: - = compatibil X = precipitat
(X) = interacţiune slabă sau precipitat în timp

Utilizarea în terapeutica actuală a unui număr tot mai mare de substanţe medicamentoase, din ce în ce mai active, condiţionate în forme farmaceutice adecvate, cu ajutorul unui număr tot mai mare şi mai diferit de substanţe auxiliare, prescrierea la acelaşi bolnav în medie a trei specialităţi, fiecare conţinând mai multe substanţe active, cât şi dezvoltarea cercetărilor de farmacocinetică, explică amploarea şi importanţa cunoaşterii de către medic şi farmacist a interacţiunilor medicamentoase şi farmaceutice în vederea preparării şi administrării unor produse cu disponibililtate farmaceutică şi biologică maximă, care să nu interacţioneze „in vitro” sau „in vivo” (6).

* * *

BILBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Cuparencu B., Safta L., Suciu Gh., Varga A.,** Îndreptar de farmacografie şi interacţiuni medicamentoase, Edit. Dacia Cluj-Napoca, 1984;
2. **Fica Cornelia,** Îndreptar pentru prepararea medicamentelor Edit.Medicală, Buc., 1983;
3. **Grecu I., Curea Elena,** Înteracţiuni între substanţele macromoleculare şi medicamente, Edit. Dacia, Cluj-Napoca 1976;
4. **Grecu I., Curea Elena,** Înteracţiuni ale medicamentelor şi calitatea acestora, Practica farmaceutică, 1977, 3-5;
5. **Grecu I., Enescu L.,** Ghidul farmacestului practician, Edit. Medicală, 1967;
6. **Grecu I., Popovociu V.,** Substanţe farmaceutice auxiliare, Edit. Facla Timişoara,1988;
7. **Ionescu-Stoian P., Adam L., Rub Saidac Aurelia, Ciocănelea V., Ban I., Georgescu Elena, Savopol E.,** Tehnică farmaceutică ed.II, Edit. Didactică şi pedagogică, Buc., 1974;
8. **Liteanu C., Hopîrtean Elena,** Chimie analitică cantitativă „Volumetria" ed.VI. Edit.Didactică şi pedagogică, Buc., 1972;
9. **Moisescu Mariana,** Model şi metodă generală de evaluare a efectului hidrotrop în practica farmaceutică. Ipoteză asupra unui mecanism general prin care se realizează solubilizarea prin efect idrotrop, Practica farmaceutică, 02/1980;
10. **Neniţescu C. D.,** Chimie generală, Edit. Didactică şi pedagogică Buc., 1972;
11. **Oiţă N., Grigore P., Juravle Gh.,** Preparate iodate dermatologice, Practica farmaceutică, 09/1982;
12. **Pastia Al.,** Curs de tehnică farmaceutică, I.M.F. Iaşi, 1973, vol-I, II;
13. **Popovici Iuliana, Lupuleasa D.,** Tehnologie farmaceutică, ed.II, Edit.Polirom, 2001;

14. **Spătaru Leanca, Ţârlea Elena, Pesici C.,** Formule noi ale unor preparate destinate copiilor, Practica farmaceutică, vol. I nr.3-4, 1968;
15. **Stanciu N., Mărăşoiu Gh., Cruceanu I.,** Probleme de practică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc., 1964;
16. **Stănescu V.,**Tehnică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc., 1983;
17. **Stănescu V., Savopol E.,** Incompatibilităţi mediamentoase, Edit. Medicală, Buc., 1980;
18. .....Farmacopeea Română ed. a-X-a, Edit. Medicală, Buc., 1983;

* * *

P A R T E A III

Motto;

„Îndreptați atenția voastră către lăcașurile sfinte care se numesc, cu un cuvânt

LABORATOR

Ele sunt templele viitorului, a bunei stări a poporului: aici omenirea este

mai mare,

mai puternică,

mai bună.

Aici învățați să citiți operele naturii, adevăratul progres şi armonia care cuprinde întreaga lume…."

Louis Pasteur

PREZENTAREA GENERALĂ A FORMELOR FARMACEUTICE

REŢETE MEGISTRALE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

III.1. SOLUŢII

O soluţie este un amestec omogen de două sau mai multe substanţe (componente). Prin cuvântul omogen se înţelege că substanţele ce compun o soluţie nu sunt perceptibile cu ochiul liber, chiar înarmat cu un microscop, nici nu sunt perceptibile prin mijloace mecanice de filtrare, centrifugare, etc.

La o soluţie distingem componenta care dizolvă (solventul) şi cea dizolvată (solutul). Când cele două componente apar în proporţii de aceelaşi ordin de mărime, distincţia dintre solvent şi solut dispare (22).

În raport de cele trei stări ale materiei, soluţiile pot fi dispersii de:

- gaz în gaz, lichid în gaz şi solid în gaz;

- gaz în lichid, lichid în lichid şi solid în lichid;
- gaz în solid, lichid în solid şi solid în solid.

În mod obişnuit termenul de soluţie este rezervat pentru soluţiile lichide, sistemul în care solventul este un lichid, aceste dispersii fiind cele mai comune şi cu importanţă deosebită pentru domeniul farmaceutic (22).

F.R. ed. a-X-a defineşte soluţiile medicamentoase (solutiones) ca fiind „preparate farmaceutice lichide, care conţin una sau mai multe substanţe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenţi; sunt destinate administrării interne sau externe". Soluţiile farmaceutice pot folosi la prepararea altor forme farmaceutice. Soluţiile sunt lichide limpezi care au culoarea, gustul şi mirosul componentelor.

Soluţiile constituie un sistem omogen unitar în interiorul căruia există interferenţe.

III.1.1. CLASIFICAREA SOLUŢIILOR

Soluţiile se pot clasifica după variate criterii.

Criteriul de bază este gradul de dispersie, care se întrepătrunde cu toate celelalte criterii de clasificare. Conform acestui criteriu soluţiile se grupează în trei mari categorii:

III.1.1.1. Soluţii micromoleculare

Particulele dispersate sunt constituite din microunităţi, ioni sau molecule. Criteriul care diferenţiază soluţiile micromoleculare de celelalte clase este dimensiunea particulelor (0,001–0,0001 milimicroni)

III.1.1.2. Soluţii micelare

Particulele solutului sunt formate din agregate de ioni sau molecule numite micele. Proprietăţile importante cum sunt claritatea şi vâscozitatea se aseamănă cu cele ale soluţiilor micromoleculare.

Apar diferenţe în ceea ce priveşte valorile unor caracteristici fizice: presiunea de vapori, presiunea osmotică, conductibilitatea.

Aceste soluţii prezintă importanţă pentru solubilizare şi pentru faptul că sunt asemănătoare cu unele sisteme biologice (22).

III.1.1.3. Soluţii macromoleculare

În aceste sisteme solutul este dispersat molecular (ca şi la soluţiile micromoleculare), dar dimensiunile şi greutatea moleculară sunt foarte mari. Exemple: soluţiile de gumă arabică, albumină carboximetilceluloză,.

Acest tip de soluţii sunt considerate ca sisteme monofazice omogene, stabile din punct de vedere termodinamic (22).

Soluţiile farmaceutice se includ în unul din aceste sisteme disperse când sunt soluţii simple; soluţiile compuse pot avea caracteristici din cele trei sisteme.

În funcţie de alte criterii de clasificare, soluţiile farmaceutice se clasifică după cum urmează:

a) - după natura vehiculului (solventului):

- soluţii apoase;
- soluţii alcoolice;
- soluţii uleioase;
- soluţii glicerinate;
- soluţii eterice;
- soluţii cu solvenţi organici apoşi (propilenglicol, polietilenglicol);

b) - după modul de formulare;

- soluţii oficinale;
- soluţii magistrale;
- soluţii industriale;

c)- după modul de preparare:

- soluţii obţinute prin dizolvare;
- soluţii obţinute prin distilare sau antrenare cu vapori de apă;
- soluţii obţinute prin extracţie;

d) - după calea de administrare:

- soluţii de uz intern;
- soluţii de uz extern (6,19,22).

Fiecare din aceste grupe pot fi împărţite în subgrupe caracteristice, de exemplu: soluţii oftalmice (colire), soluţii pentru nas (erine), soluţii pentru cavitatea bucală (colutorii), etc.

III.1.2. MĂRIMI ŞI UNITĂŢI PENTRU EXPRIMAREA CONCENTRAŢIEI SOLUŢIILOR

Sunt mai multe moduri de a exprima raportul dintre solut (substanţa dizolvată) şi solvent, concentraţia soluţiei, şi anume:

III.1.2.1. Exprimarea fizică

Cuprinde următoarele forme de exprimare ale concentraţiei soluţiilor:

- concentraţie procentuală de masă: grame de solut la 100g soluţie;
- concentraţia procentuală volumetrică: grame de solut la 100ml soluţie; (4,13).
- concentraţia procentuală în volume: volume de substanţă, care este lichidă, la 100ml soluţie; se foloseşte mai ales la soluţiile de alcool (se va specifica întotdeauna acest mod de exprimare); (8)
- concentraţia în volume de oxigen: se foloseşte la exprimarea concentraţiei pentru apa oxigenată şi pentru peroxizi, exprimând numărul de litri de oxigen care se pot degaja dintr-un litru din soluţia respectivă de apă oxigenată; pentru apa oxigenată concentraţia se exprimă şi în procente (masă) (8).

III.1.2.2. Exprimarea chimică

Sub această formă de exprimare amintim următoarele tipuri de concentraţii:

- concentraţia molară (molaritatea): moli, multipli sau submultipli de solut conţinuţi într-o 1000ml soluţie şi se notează cu m, sau M, scris după cifră sau în paranteze drepte (croşete) şi se foloseşte în practica analitică;
- concentraţia normală (normalitatea): echivalenţi–gram, multipli sau submultipli ai acestuia dintr-o substanţă, conţinuţi într-o 1000ml soluţie; se notează cu n sau cu N scris după cifră (întreagă sau fracţionată) care indică numărul de echivalenţi-gram dint-un litru de soluţie;
- concentraţia molală (molalitatea): se exprimă prin moli, multipli sau submultipli de solut conţinuţi în 1000g de solvent; se utilizează mult în chimia fizică (4,13).

III.1.3. SOLUŢIA SATURATĂ. COEFICIENT DE SOLUBILITATE

O soluţie se numeşte saturată când conţine cantitatea maximă de solut la o temperatură (uneori şi la o presiune) dată.

Concentraţia solutului (exprimată în una din unităţile definite mai sus) într-o soluţie saturată este numită solubilitate.

Saturaţia este o stare de echilibru şi se supune legilor termodinamice ale echilibrului.

Solubilitatea substanţelor variază cu natura acestora, cu a solventului şi cu temperatura.

Coeficientul de solubilitate reprezintă cantitatea maximă de substanţă care poate să fie dizolvată în unitatea de volum de solvent pentru a da o soluţie saturată (4,13).

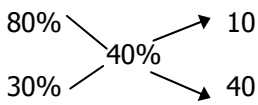
III.1.4. DILUAREA SOLUŢIILOR

În practică, suntem puşi în situaţia de a prepara o soluţie mai diluată din alta mai concentrată, sau dacă se cunoaşte densitatea, să preparăm o soluţie de o anumită densitate din alta cu o densitate mai mare. Pentru aceasta se foloseşte regula săgeţilor sau a amestecurilor (dreptunghiului) după cum urmează:

- se scriu în stânga concentraţiile sau densităţile, una sub alta;
- la mijloc se scrie noua concentraţie sau densitate ce vrem să o obţinem;
- se face apoi diferenţa pe diagonală, între vechile concentraţii şi noua concentraţie, scăzând numărul mai mic din numărul mai mare.
- valorile obţinute se trec în partea dreaptă pe aceeaşi linie cu concentraţia iniţială; ele reprezintă cantităţile care trebuie luate din ambele soluţii pentru a obţine soluţia de concentraţie cerută. Întâlnim două cazuri:

a)- din două soluţii de concentraţie cunoscută să preparăm o soluţie de o concentraţie intermediară.

Exemplu: să se prepare o soluţie 40% dintr-o soluţie 80% şi o soluţie 30%.

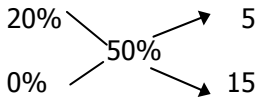


Se vor amesteca 10 părţi (în greutate sau volume) de soluţie 80% cu 40 părţi (în volume sau greutate) de soluţie 30% pentru a obţine o soluţie 40%.

b) - dintr-o soluţie mai concentrată şi apă (sau alt solvent) să preparăm o soluţie mai diluată.

În acest caz concentraţia solventului pur se notează cu 0%.

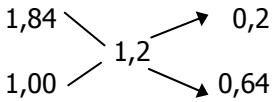
Exemplu: să se prepare o soluţie 5% dintr-o soluţie 20% şi apă (0%).



Se vor lua 5 părţi din soluţia 20% şi se vor amesteca cu 15 părţi apă.

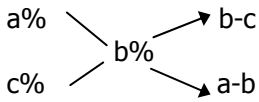
Dăm şi un exemplu de transformare când se cunosc densităţile: dintr-o soluţie cu densitatea d= 1,84 să se prepare o soluţie de densitate d=1,2

($d_{apă}$= 1)



Vom amesteca 0,2g din soluţia cu d=1,84/ml cu 0,64g apă (4,6).

Ca formă generală regula exprimată mai sus poate fi prezentată de relaţia următoare:



a= concentraţia primei soluţii;

b= concentraţia soluţiei pe care vrem să o preparăm;

c= concentraţia celei de-a doua soluţii sau diluantul (solventul).

Cantităţile în procente din fiecare soluţie se calculează după relaţiile:

$$\frac{b-c}{(a-b)+(b-c)}x100 \quad \text{şi} \quad \frac{a-b}{(a-b)+(b-c)}x100 \qquad (18)$$

Diluarea la o anumită densitate este exprimată de relaţia:

$$x = \frac{a.d_2(d_1 - d)}{d_1(d - d_2)}$$

în care:
a = cantitatea de lichid care se diluează;
d = densitatea ce trebuie să se obţină;
d_1= densitatea soluţiei de diluat;
d_2= densitatea soluţiei (solvent) folosită ca diluant (4,6,18).

III.1.5. DETERMINAREA pH-ULUI SOLUŢIILOR MEDICAMENTOASE APOASE

Cunoaşterea pH–ului pe care îl imprimă substanţele la dizolvare, soluţiilor preparate, are o deosebită importanţă pentru prevenirea sau rezolvarea unor incompatibilităţi farmaceutice conducând la obţinerea unui produs calitativ corespunzător.

pH–ul unei soluţii este determinat de raportul concentraţiilor ionilor de hidrogen (H^+) şi de hidroxil (HO^-) care se găsesc în soluţie şi se exprimă pe scara de pH cu valori cuprinse între 0–14. Valorile cuprinse între 0-7 confirmă starea de aciditate, iar cele de la 7-14 indică starea de alcalinitate a soluţiei.

Cifra 7 (şapte) pe scara de pH reprezintă punctul de neutralitate când numărul de ioni de H^+ (hidrogen) este egal cu numărul de ioni de HO^- (hidroxil).

Tabelul XXIV

Caracterul acid/bazic al soluţiilor funcţie de valorile pH-ului (2)

valoarea pH - ului	reacţia soluţiei
sub 2,00	puternic acidă
2,00 – 4,00	acidă
4,00 – 6,50	slab acidă
6,50 – 7,50	neutră
7,50 – 10,00	slab alcalină
10,00 – 12,00	alcalină
peste 12,00	puternic alcalină

Determinarea valorii pH-ului se poate face prin diverse metode, utilizate fiind metodele colorimetrice şi potenţiometrice.

F.R. ed. a-X-a prevede metoda potenţiometrică de determinare a pH-ului.

În farmacie, pentru determinarea pH-ului medicamentelor preparate se foloseşte metoda colorimetrică, utilizând hârtia de indicator universal. Hârtia de indicator universal este îmbibată cu indicator de culoare care cuprinde pH-ul în limite de la 1-10 şi permite o determinare mai exactă a valorilor de pH cuprinse între 6-10 (2).

Pe hârtia de indicator universal, umectată sau nu cu apă, se aduce o picătură din soluţia de analizat, iar coloraţia obţinută se compară cu o scară de culori divizată în 0,5 unităţi de pH.

Deoarece hârtia de indicator reacţionează mai încet decât soluţiile indicator se recomandă ca citirea pH-ului să se facă după cca. 10 minute. Această metodă pentru farmacie este preferabilă deoarece nu necesită o dotare deosebită (prezenţa potenţiometrului) şi rezultatele sunt destul de corecte.

III.1.6. SOLUŢII STOC

Din definiţia soluţiilor rezultă că, acestea se pot folosi la prepararea altor soluţii.

În farmacie adeseori se prepară anumite soluţii concentrate (de bază) care ulterior servesc la prepararea fie a unei soluţii mai diluate a aceleiaşi substanţe sau la prepararea de soluţii complexe.

Aceste soluţii poartă numele de soluţii stoc. Aceste soluţii nu se eliberează ca atare, ci servesc la prepararea medicamentelor.

De obicei soluţiile stoc se prepară din substanţe care nu sunt stabile în condiţiile de conservare obişnuite.

Soluţiile stoc se prepară în concentraţii de 25%, 33%, 50%.

Se conservă sub formă de soluţie stoc (bază) substanţele puţin stabile în mediu extern, ca de exemplu: bromura şi clorura de calciu, clorura de zinc, fiind delicvescente se conservă sub formă de soluţie stoc 50%.

Bromura de sodiu fiind higroscopică se prepară sub forma unei soluţii 33,3%; o soluţie 50% nu poate fi preparată datorită solubilităţii. Pentru 1g bromură de sodiu se iau în lucru 3g soluţie 33,3%.

Din unele substanţe care se prescriu frecvent în soluţii compuse se pot prepara soluţii stoc de anumite concentraţii, facilitând

rapiditatea lucrului. Astfel se pot folosi soluţiile stoc în următoarele raporturi de concentraţii ale substanţelor: clorura de amoniu 1:4; sulfatul de magneziu 1:2; bromura de potasiu 1:2; acetatul de potasiu 1:2; la fel o serie de substanţe cu gust şi miros dezagreabil, ca: valerianatul de amoniu, sau săruri care se dizolvă mai lent (biclorura de mercur), pot fi preparate ca soluţii de rezervă (2).

III.1.7. SOLUŢII TAMPON

O soluţie care îşi modifică foarte puţin pH-ul, când i se adaugă (în cantităţi limitate) un acid tare sau o bază tare se numeşte soluţie tampon.

Soluţiile tampon conţin un acid slab şi baza sa conjugată (sare de sodiu) sau (în alt domeniu de pH) o bază slabă şi acidul ei conjugat (sarea ei cu un acid tare), de exemplu: amoniacul (NH_3) şi ionul amoniu (NH_4^+).

Dacă se adaugă o bază la o soluţie de acid slab şi de sare a acestuia în concentraţii echimoleculare, moleculele de acid neionizat reacţionează cu baza şi o neutralizează, iar pH-ul rămâne practic constant.

Dacă se adaugă un acid, moleculele de acid neionizat acceptă protonii şi creşte concentraţia de acid neionizat, iar pH-ul rămâne neschimbat (2).

pH-ul unei soluţii tampon depinde de raportul concentraţiilor acid/ sare, numit raport de tamponare (13).

O soluţie are acţiune tampon atâta timp cât acest raport nu este nici prea mic, nici prea mare, se menţine de exemplu în limitele 0,10 şi 10, deci între pK_a -1 şi pK_a +1 (13).

Capacitatea de tamponare (cantitatea de acid sau de bază ce este neutralizată incomplet) depinde de concentraţiile absolute ale acidului şi a sării sale.

În practică se lucrează cu concentraţii de acid şi de sare relativ mari: 0,2 – 0,5 M. Orice acid slab şi baza sa conjugată (ca sare de sodiu) pot servi la prepararea unei soluţii tampon (13).

Tabelul XXV

Câteva soluţii tampon uzuale şi domeniu de pH (13)

Soluţii tampon	PH -ul
glicocol – clorhidrat de glicocol	1,00 – 3,70
acid acetic – acetat de sodiu	3,70 – 5,70
citrat disodic – citrat trisodic	5,00 – 6,30
fosfat monosodic – fosfat disodic	5,80 – 8,00
acid boric – tetraborat de sodiu	6,80 – 9,20
fosfat disodic – fosfat trisodic	11,00 – 12,00

La prescrierea soluţiilor substanţelor acide şi alcaline sunt luaţi în considerare trei factori: solubilitatea formelor ionizate şi neionizate, solubilitatea substanţelor în funcţie de pH şi componentele tampon precum şi eficacitatea terapeutică. Prezenţa unui tampon este necesară pentru a menţine un echilibru între aceste trei variabile.

F.R. ed. a-X-a prevde mai multe tipuri de soluţii tampon (2).

III.1.8. MĂSURAREA ÎN PICĂTURI

La prepararea soluţiilor, pentru măsurarea cantităţilor de substanţe luate în calcul se foloseşte în cea mai mare parte metoda cântăririi pe balanţă, mai rar măsurarea volumelor cu cilindru gradat sau cu pipeta.

Pentru unele substanţe se foloseşte măsurarea în picături. Această metodă se foloseşte în special la soluţiile de medicamente puternic active prescrise în doze mici, precum şi la uleiurile eterice.

F.R. ed.a-X-a prevede pentru măsurarea în picături folosirea picurătorului normal sau instilatorului (in stilla= în picătură, a vărsa un lichid în picătură).

Picurătorul normal (picătorul) are diametrul interior al tubului de scurgere de 0,60mm şi diametrul exterior de 3mm. Cu picătorul normal prin scurgere liberă cu debit constant de o picătură/minut, 20 picături de apă distilată cântăresc la temperatura de 20^0C, 1g (+ 0,005).

Extremitatea sa inferioară prezintă un orificiu circular de scurgere cu marginea plană perpendiculară pe axul picurătorului.

Formarea picăturilor depinde de o serie de factori: tensiunea superficială, mărimea suprafeţei de picurat, natura suprafeţei de

picurare, viteza de picurare, temperatura şi vâscozitatea lichidului, poziţia picătorului.

Picătorul se foloseşte şi de către bolnav la administrarea unor medicamente lichide dozate în picături.

Dacă în farmacie nu există picător normal se vor folosi picurătoarele obişnuite care se vor etalona pe baza determinării de picături care corespund la 1g apă distilată (2).

F.R. ed. a-X-a prevede etalonarea unei pipete în felul următor: se cântăreşte un număr de picături, apropiat de cel prevăzut în tabelul din farmacopee pentru lichidul sau preparatul farmaceutic lichid respectiv, în condiţiile specifice pentru picătorul normal. Se calculează media a cel puţin cinci deteminări şi rezultatul obţinut se raportează la 1g lichid sau preparat farmaceutic lichid.

Picăturile se măsoară, în cădere liberă, cu ajutorul unui picător normal ţinut în poziţie verticală (31).

Tabelul XXVI

Numărul de picături pe gram (la 20^0 C) pentru unele lichide şi preparate farmaceutice (F.R. ed. a-X-a)

Denumire	Număr de picături pe gram
acidum aceticum	57
acidum aceticum dilutum	33
acidum hydrochloricum	20
acidum hydrochloricum dilutum	20
acidum lacticum	36
acidum phosphoricum	19
acidum phosphoricum dilutum	20
aether	90
alcoholum	63
alcoholum dilutum	56
anisi aetheroleum	41
aqua destillata	20
chloroformium	55
cinnamomi aetheroleum	40
citri aetheroleum	52
eucalypti aetheroleum	53
foeniculi aetheroleum	47
glycerolum	25
lavandulae aetheroleum	53

Tabelul XXVI (continuare)

menthae aetheroleum	52
methylis salicylas	38
pini montanae aetheroleum	53
polysorbatum 80	39
solutio ammonii acetatis 15%	27
solutio digitoxini 0,1%	50
solutio epinephrini 0,1%	20
solutio iodi spirituosa	55
tinctura aconiti	60
tinctura anticholerina	56
tinctura belladonnae	57
tinctura opii	56
tinctura valerianae	57

Substanţe măsurate în picături prevăzute în F.R. ed.a-IX-a care nu mai figurează în F.R. ed. a-X- a

Denumire	Număr de picături pe gram
aetheroleum therebenthinae	55
aetheroleum thymi	50
bromoformium	41
extractum secalis cornuti fluidum	40
solutio aetheris spirituosa	68
solutio ammonii chloridi anisata	50
tinctura ipecacunhae	58
tinctura strychni	57

III.1.9. PREPARAREA SOLUŢIILOR MEDICAMENTOASE

Soluţiile medicamentoase, conform prevederilor din F.R. ediţia a-X-a se prepară prin dizolvarea substanţelor active în solventul prevăzut şi completarea la masa specifică (m/m). După dizolvare, dacă este cazul, soluţiile se filtrează (31).

Ordinea şi modul de dizolvare se efectuează în funcţie de natura şi proprietăţile substanţelor active; substanţele volatile sau cu miros puternic se adaugă la sfârşit.

Solvenţii cei mai folosiţi sunt: apa distilată, alcool, glicerol şi uleiurile vegetale. Ori de câte ori se prescriu soluţii fără să se specifice solventul se foloseşte apa distilată, în cazul soluţiilor apoase; uleiul de floarea soarelui se foloseşte în cazul soluţiilor uleioase.

La preparare se pot folosi şi substanţe auxiliare (ex: solubilizanţi, agenţi pentru corectarea gustului, mirosului şi pentru ajustarea pH–ului, conservanţi antimicrobieni potriviţi).

Când se prepară soluţii cu substanţe toxice sau puternic active, în cantităţi mai mici de 50mg, se folosesc soluţii titrate (1:10 sau 1:100) ale acestor substanţe. Soluţiile titrate ale substanţelor toxice sau puternic active se păstrează în dulapul „VENENA", respectiv „SEPARANDA", alături de substanţele corespunzătoare .

Pentru măsurarea componentelor lichide în picături se foloseşte picurătorul normal.

III.1.9.1 Soluţiile extractive apoase

Soluţiile extractive apoase se obţin prin macerarea, infuzarea sau decocţia produselor vegetale cu apă.

În funcţie de modul de obţinere pot fi: infuzii, decocturi, macerate.

Masa produsului vegetal luat în lucru este în general de 6%; pentru rădăcina de odolean, rădăcina de ciuboţica cucului şi floarea de muşeţel, este 3%; pentru frunza de digitală este 0,5% şi pentru rădăcina de ipeca se vor lua în lucru 0,25% produs.

La prepararea soluţiilor extractive apoase, produsele vegetale folosite se aduc la gradul de mărunţire indicat, prin cernere cu sitele prevăzute în tabelul următor:

Tabelul XXVII

Produsul vegetal	Sita
flori, frunze, ierburi, rădăcină de nalbă mare	sita I
rădăcini, rizomi, scoarţe	sita II
fructe, seminţe	sita IV
produse vegetale care conţin alcaloizi şi glicozide	sita V

Produsul de extracţie folosit depinde de natura produsului vegetal şi a componentelor care trebuie extrase şi se obţine prin procedeele următoare:

Macerarea se foloseşte la extragerea mucilagiilor din produsele vegetale.

Peste produsul vegetal mărunţit şi spălat sub jet de apă se adaugă masa de apă prevăzută şi se ţine la temperatura camerei timp de 30 minute, agitând de 5–6 ori. Lichidul de decantează şi se filtrează prin vată. Filtratul se completează la masa prevăzută prin spălarea reziduului cu apă, fără a presa. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100g se adaugă un amestec de p-hidroxibenzoat de metil (nipagin) şi p-hidroxibenzoat de propil (nipasol) în proporţie de 75mg respectiv 25mg, pentru fiecare 100g soluţie extractivă rezultată.

Infuzarea se foloseşte la extragerea componentelor active din produsele vegetale, care conţin ţesuturi friabile (flori, frunze, ierburi).

Produsul vegetal se aduce la gradul de mărunţire prevăzut în monografia respectivă. Pentru fiecare gram de produs vegetal mărunţit se folosesc pentru umectare 3ml apă, cu excepţia produselor vegetale care conţin uleiuri volatile, care se umectează cu 0,5ml alcool diluat. După 5 minute se adaugă masa de apă prevăzută, încălzită la fierbere şi se lasă în contact timp de 30 minute. Se filtrează prin vată şi soluţia se completează la masa prevăzută prin spălare cu apă sau prin stoarcerea reziduului. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100g se adaugă conservant antimicrobian (amestec nipagin – nipasol) ca şi la macerate.

Infuzia de flori de tei se prepară prin procedeul descris anterior, folosind pentru umectare apa.

Decocţia se foloseşte la extragerea componentelor active din produsele vegetale care conţin ţesuturi lemnoase (rădăcini, rizomi, scoarţe, fructe coriacee).

Produsul vegetal se aduce la gradul de mărunţire indicat în monografia respectivă. În continuare, pentru fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 3ml apă şi se lasă în repaos timp de 5 minute. Se adaugă masa de apă prevăzută, încălzită la fierbere şi se ţine pe baia de apă timp de 30 minute. Soluţia fierbinte se filtrează prin vată şi se completează la cantitatea prescrisă, prin spălare cu apă sau prin stoarcerea reziduului. Dacă soluţia extractivă rezultată depăşeşte 100g se adaugă un amestec de nipagin–nipasol în raport de 75mg:25mg, pentru fiecare 100g soluţie extractivă rezultată.

Pentru extracţia produselor vegetale care conţin alcaloizi se adaugă apă acidulată cu acid citric, acid clorhidric sau cu acid tartric, în părţi egale (m/V) cu conţinutul în alcaloizi din produsul vegetal luat în lucru; face excepţie scoarţa de China la care se adaugă 1,5ml acid clorhidric pentru 1g alcaloizi.

Pentru extracţia produselor vegetale care conţin saponine acide greu solubile în apă se adaugă 1g monohidrogenocarbonat de sodiu pentru 10g produs vegetal.

III.1.9.2. Soluţii cu destinaţie specială

În această categorie sunt cuprinse picăturile pentru ochi, nas, ureche, care se supun în general aceloraşi reguli de preparare. Dată fiind aplicabilitatea acestora la nivelul unor organe cu funcţii speciale se impune în timpul preparării respectarea unor condiţii deosebite de lucru.

III.1.9.2.1 Picături pentru ochi (colire)

Picăturile pentru ochi (oculoguttae) se prepară prin metode care să le asigure sterilitatea şi care permite evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme. Picăturile pentru ochi–soluţii se filtrează printr-un material filtrant adecvat.

Ca vehicul se foloseşte apa distilată proaspăt fiartă şi răcită, apa pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea-soarelui neutralizat şi steril.

Soluţiile hipotonice se izotonizează. Când masa substanţelor active prescrise este mai mică de 1% (m/m), soluţia se prepară prin dizolvarea substanţei active în soluţii izotonice sterile.

Când masa substanţei active este mai mare de 1% (m/m), masa de substanţă necesară izotonizării se calculează conform relaţiei, folosită la soluţiile injectabile.

$$m = \frac{0,2308 - (C_i + C_1 i_1 + C_2 i_2 + ...)M_r}{i'} \qquad \text{în care:}$$

m = masa substanţei folosită pentru izotonizarea a 1000ml soluţie (în grame);

C, C_1, C_2 = raportul dintre concentraţia %o şi masa moleculară a substanţei izotonizante;

M_r = masa moleculară relativă a substanţei izotonizante;

i, i_1, i_2 = coeficienţi de disociere ai substanţelor din soluţia de izotonizat;

$i`$ = coeficientul de disociere al substanţei izotonizante.

Pentru coeficientul de disociere (i) se folosesc în calcul următoarele valori:

1 - pentru substanţe care nu disociază în soluţie;
1,5 - pentru substanţe care disociază în soluţie în doi ioni;
2 - pentru substanţe care disociază în soluţie în trei ioni;
2,5 - pentru substanţe care disociază în soluţie în patru ioni.

Soluţiile coloidale nu se izotonizează.

Picăturile pentru ochi apoase multidoză conţin un conservant antimicrobian potrivit (de exemplu: boratfenilmercur, clorură de benzalconiu, diacetat de clorhexidin).

Picăturile de ochi unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor monografiei „Sterilizare" din F.R. ediţia a-X-a. Nu se admite adaosul conservanţilor antimicrobieni.

III.1.9.2.2. Picături pentru nas (erine)

Sunt soluţii destinate aplicării pe mucoasa nazală (rhinoguttae). Acestea se prepară conform normelor de lucru prezentate anterior. La prepararea erinelor trebuie să se realizeze un pH al soluţiei cuprins între 6,00 şi 7,5 pentru a nu afecta mucoasa nazală (în special cilii vibratili).

La prepararea picăturilor pentru nas nu se admite folosirea parafinei lichide pentru a evita crearea de parafinoame la nivel pulmonar.

III.1.9.2.3. Picături pentru ureche

Sunt soluţii cu aplicabilitate în conductul auditiv (otoguttae). Nu implică condiţii de lucru în plus faţă de cele menţionate la picăturile pentru ochi şi nas.

PH-ul picăturilor apoase pentru ureche apoase trebuie să fie cuprins între 5,0 şi 7,5; se determină potenţiometric.

La prepararea picăturilor pentru ureche nu se admite folosirea parafinei lichide.

III.1.10. Conservarea soluţiilor medicamentoase

În farmacie, medicamentele sub formă de soluţie, atât cele preparate în industrie, cât şi cele preparate în farmacie, trebuie să fie păstrate în aşa fel, încât să evite o eventuală contaminare şi orice alte modificări pe perioada de valabilitate a acestora.

F.R.ed.a-X-a prevede la monografia „Solutiones", conservarea soluţiilor în „recipiente bine închise".

Pentru soluţiile extractive apoase se specifică următoarele: „se prepară în cantităţi mici şi se păstrează la temperaturi cuprinse între 0^0C şi 8^0C".

Picăturile pentru ochi se conservă în recipiente cu capacitatea de cel mult 10ml, închise etanş, prevăzute cu sisteme de picurare.

Picăturile pentru nas şi ureche se păstrează în recipiente bine închise, prevăzute cu sisteme de picurare.

Prin „recipiente bine închise" se înţelege că acestea trebuie să protejeze conţinutul de mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide sau lichide, în condiţii corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport (31).

Prin „recipiente închise etanş" se înţelege că acestea trebuie să protejeze conţinutul de mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide, lichide, vapori, gaze sau microorganisme şi trebuie să împiedice pierderea apei de cristalizare sau evaporarea solvenţilor, în condiţii corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport (31).

Anumite componente ale soluţiilor impun conservarea acestora, ca urmare a proprietăţilor pe care le au (termolabile, fotosensibile) la temperaturi bine stabilite sau un interval de temperatură, sau în alte locuri „ferit de lumină", „ferit de umiditate".

Tabelul XXVIII

Intervale de temperatură indicate la conservarea medicamentelor (31)

Expresia folosită	Temperatura (^{0}C)
(la) rece	2 - 8
(la) loc răcoros	8 - 15
(la) temperatura camerei	15 - 25
(la) cald, căldură	30 - 40

Prin „ferit de lumină” se înţelege că recipientele trebuie să fie de culoare brun–închis sau din alte materiale care nu permit trecerea luminii. Dacă se folosesc recipiente dintr-un material permeabil la lumină, acestea trebuie izolate cu un material adecvat, de culoare închisă sau trebuie păstrate în dulapuri închise.

Soluţiile apoase nu trebuie păstrate la temperaturi sub 0^0C.

Prin „se prepară la nevoie” sau „se prepară în cantităţi mici” se înţelege că preparatul farmaceutic respectiv are un timp de conservare redus.

* * *

III.1.11. SOLUŢII MEDICAMENTOASE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

În scopul obţinerii unui rezultat terapeutic cât mai eficient medicii recurg în repetate rânduri la înlocuirea medicamentului „tipizat" cu cel preparat în farmacie pe baza reţetei magistrale.

În general medicamentul de industrie, „de serie" prezintă o medie atât în ceea ce priveşte dozarea , cât şi posologia, în timp ce medicamentul prescris pe reţetă magistrală este „unicat", elaborat anume pentru un singur bolnav cu particularităţile lui specifice.

Pentru a obţine un medicament cu multiple valenţe terapeutice, medicul asociază diverse substanţe, care prin proprietăţile lor fizico-chimice pot conduce la reacţii chimice de incompatibilitate. Prin metodele sale de lucru, farmacistul poate să înlăture aceste neajunsuri şi să se obţină un produs medicamentos cu calităţile fizico-chimice şi terapeutice corespunzătoare scopului urmărit de către medic.

III.1.11.1. SOLUŢII MEDICAMENTOASE DE UZ INTERN

III.1.11.1.1. Soluţii cu bromuri, fenobarbital, alcaloizi

1. Rp/	Bromură de sodiu	15,00 g
	Luminal sodic	2,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Când luminalul sodic este parţial carbonatat datorită unei conservări defectuoase are loc o dizolvare incompletă. Acest lucru poate fi favorizat şi de apa distilată veche şi saturată în CO_2. pH-ul alcalin (8,5) necesar dizolvării luminalului sodic este deplasat spre neutralitate.

Se recomandă folosirea apei distilate proaspătă sau dezaerată prin fierbere, sau adăugare a 1-2 picături de soluţie de hidroxid de sodiu 10%, care crează pH favorabil solubilizării (21).

2. Rp/	Bromură de sodiu	10,00 g
	Bromură de amoniu	5,00 g
	Luminal sodic	2,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

După dizolarea componentelor apare imediat un precipitat de luminal acid. Precipitarea are loc datorită bromurii de amoniu, care prin hidroliză crează un pH acid (pH=5). Aparent ar trebui să nu se formeze precipitat de luminal acid, deoarece în soluţie se află şi o bază, amoniacul, care ar putea forma luminalul-amoniu, solubil. Luminalul se dizolvă în mic exces de hidroxid de amoniu, dar în soluţia de mai sus, hidroxidul de amoniu nu este în exces şi luminalul nu se solubilizează, pH-ul fiind prea scăzut (pH=7).

Pentru a dizolva luminalul rezultat din reacţie se alcalinizează soluţia cu hidroxid de amoniu (21).

3. Rp/	Bromură de sodiu	10,00 g
	Bromură de calciu	5,00 g
	Luminal sodic	2,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Bromura de calciu dizolvată în apă dă o soluţie neutră. Soluţia la preparare este limpede şi dacă se iau în consideraţie numai componentele prescrise, fără intervenţia vreunui alt factor ea ar trebui să se menţină limpede.

Practic însă, după un timp de conservare, soluţia începe să se tulbure şi separă un precipitat. Explicaţia acestei precipitări este următoarea: luminalul sodic reacţionează cu bromura de calciu, dând bromură de sodiu şi luminal calcic solubil în apă (coeficientul de solubilitate al luminalului calcic este 0,4%). În reţeta de faţă luminalul calcic format este solubil.

Datorită hidrolizei luminalului calcic, (sare formată dintr-un acid foarte slab şi o bază tare), în soluţie se află ionul Ca^{2+}, care în prezenţa CO_2 dizolvat în apă este scos din soluţie sub formă de precipitat de carbonat de calciu ($CaCO_3$). $CaCO_3$ insolubil nu mai poate reacţiona în aceste condiţii cu luminalul, astfel încât după saturarea soluţiei cu luminal (solubilitate 0,09%), pe măsură ce precipită $CaCO_3$ începe să precipite luminalul (21).

4. Rp/	Bromură de sodiu	4,00 g
	Bromură de amoniu	4,00 g
	Fenobarbital sodic	0,20 g
	Clorhidrat de papaverină	0,20 g
	Apă distilată la	250,00 g

În soluţie se crează un pH acid, creat pe de o parte de clorhidratul de papaverină, precum şi de hidroliza acidă a bromurii de amoniu, pH nefavorabil stabilităţii fenobarbitalului sodic. La pH–ul creat, fenobarbitalul sare, trece în forma acidă, dar nu se depune ca precipitat, deoarece cantitatea prescrisă în reţetă nu depăşeşte coeficientul de solubilitate al fenobarbitalului acid.

Preparare: se dizolvă separat bromurile şi fenobarbitalul sodic într-o cotă parte de apă, iar clorhidratul de papaverină în restul de apă. Se reunesc soluţiile. Se poate înlocui fenobarbitalul sodic cu forma acidă (solubilitate 0,09%), dizolvându-se împreună cu clorhidratul de papaverină, iar separat se dizolvă bromurile şi reunesc soluţiile.

Dizolvarea fenobarbitalului sodic alături de clorhidratul de papaverină conduce la separarea papaverinei-bază insolubilă (21).

5. Rp/	Bromură de sodiu	8,00 g
	Bromură de amoniu	8,00 g
	Fenobarbital sodic	0,20 g
	Clorhidrat de papaverină	0,20 g
	Apă distilată la	250,00 g

Componentele acestei prescripţii sunt identice cu ale reţetei anterioare, dar cantităţile de bromuri sunt mult mai mari, 6,4%. La această concentraţie, bromurile scot din sistem alcaloidul, precipitându-l sub formă de bază.

Reţeta se poate prepara fie sub formă de soluţie creând un mediu acid favorabil stabilităţii papaverinei-sare (pH=3,0–4,5), sau prelucrarea sub formă de suspensie.

Înainte de încorporare în amestec papaverina-sare se transformă în papaverină-bază în modul următor: clorhidratul de papaverină se pulverizează la mojar cu o parte din agentul de suspensie sub formă de mucilag după care se alcalinizează amestecul cu câteva picături de hidroxid de sodiu soluţie 10% (pentru 0,20 g clorhidrat de papaverină sunt necesare 5 picături de soluţie hidroxid de sodiu 10%).

Prelucrarea sub formă de suspensie a substanţelor active trebuie în general evitată, dar când se recurge la această metodă se va verifica ca întreaga cantitate de substanţă activă suspendată să nu depăşească doza maximă de 24 de ore.

Observaţie:

a) - dacă în această asociere fenobarbitalul sodic este prescris într-o cantitate mai mare şi va precipita, iar cantitatea depăşeşte doza maximă pe 24 de ore, neputând fi suspendat, acesta se va prelucra separat în caşete, respectând doza indicată de către medic, atât pentru o dată cât şi cea pentru 24 de ore;

b) - dacă în formulă apare şi bromura de calciu, care va conduce la formarea fenobarbitalului calcic insolubil peste limita de 0,40%, iar medicul nu doreşte înlocuirea bromurii de calciu cu altă bromură, atunci fenobarbitalul şi papaverina se vor prelucra sub formă de caşete, respectând dozele, iar bromurile se vor prelucra sub formă de soluţie în cantitatea de vehicul prescrisă. Administrarea se va face concomitent: o doză din soluţia de bromuri şi o doză din caşete (21) .

6. Rp/	Bromură de sodiu	15,00 g
	Fenobarbital sodic	2,00 g
	Clorhidrat de codeină	0,50 g
	Glicerină	25,00 g
	Apă de mentă la	150,00 g

În acest amestec există posibilitatea reacţiei între fenobarbitalul sodic şi clorhidratul de codeină, precum şi separarea din sistem (salefiere) a alcaloidului datorată concentraţiei mari de bromură. Pentru preparare se va înlocui codeina-sare cu codeina-bază, aceasta fiind solubilă în concentraţie de 0,80%.

Când în farmacie nu este codeină-bază, codeina-sare se va transforma în bază în prezenţa de monohidrogencarbonatului de sodiu, astfel: clorhidratul de codeină se dizolvă în glicerină şi 50,00g apă de mentă la care se adaugă 0,25g monohidrogencarbonat de sodiu. În restul de apă de mentă se dizolvă bromurile împreună cu fenobarbitalul sodic. Se reunesc soluţiile. Soluţia este slab opalscentă datorită separării uleiului de mentă din apa de mentă (21).

7. Rp/	Fenobarbital	0,50 g
	Clorhidrat de papaverină	0,20 g
	Apă distilată la	150,00 g

În cantitatea prescrisă fenobarbitalul acid este insolubil; dacă se înlocuieşte cu sarea de sodiu solubilă, reacţionează cu papaverina-sare după modul descris anterior.

Pentru preparare se va dizolva fenobarbitalul acid prin intermediul tensidelor (tween-80) (*).

8. Rp/	Tiosulfat de sodiu	12,00 g
	Bromură de sodiu	3,00 g
	Cafeină citrică	0,30 g
	Fenobarbital sodic	1,50 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată la	150,00 g

În mediul acid creat de citratul de cafeină, tiosulfatul de sodiu se poate descompune eliberând sulf coloidal.

Prepararea reţetei se realizează fie prin înlocuirea citratului de cafeină cu cafeină natriu benzoică în aceeaşi cantitate sau cu 0,15g cafeină pură. Se dizolvă într-o 100ml apă 0,15g cafeină pură împreună cu fenobarbitalul sodic şi tiosulfatul de sodiu.

În restul de apă se dizolvă 3,00g bromură de sodiu, se reunesc soluţiile şi se filtrează, apoi se adaugă siropul.

Reţeta este prescrisă uneori cu 0,50g de fenobarbital acid în locul sării de sodiu; pentru prelucrare se va folosi sarea de sodiu în raport stoechiometric (*).

9. Rp/	Bromură de calciu	5,00 g
	Cafeină	0,20 g
	Maleat de prometazină	0,25 g
	Fenobarbital	0,50 g
	Sirop de coji de portocale	50,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

În această reţetă apare o nouă componentă, maleatul de prometazină, substanţă care necesită crearea unui mediu uşor acid (pH=5-6) pentru a fi stabilă în soluţie. În acest scop se va înlocui cafeina bază cu citratul de cafeină (0,40g citrat de cafeină); fenobarbitalul acid este insolubil în cantitatea prescrisă, dar nu depăşeşte doza maximă de 24 de ore, ceea ce dă posibilitatea preparării reţetei sub formă de suspensie.

Sub formă de suspensie reţeta se prepară astfel: fenobarbitalul (0,50g) se suspendă cu mucilag de gumă arabică 30% (50g mucilag) care se scade din cantitatea de vehicul. În 50g apă se dizolvă cafeină citrică, maleatul de prometazină şi se adaugă 0,50g acid ascorbic cu rol

de antioxidant pentru a proteja maleatul de prometazină (se oxidează uşor în prezenţa luminii).

Se reunesc soluţiile, se filtrează şi se adaugă siropul, se verifică cantitatea finală prescrisă în formulă (3).

10. Rp/	Clorhidrat de papaverină	0,30 g
	Cafeină şi benzoat de sodiu	3,00 g
	Soluţie alcoolică de nitroglicerină 1%	XX pic.
	Sirop de eter	20,00 g
	Apă distilată la	150,00 g

Prepararea reţetei nu ridică probleme deosebite, clorhidratul de papaverină precipită în mediul alcalin creat de cafeina natriu benzoică; se va înlocui aceasta cu citratul de cafeină care va aduce un pH favorabil stabilităţii papaverinei-sare (*).

11. Rp/	Fenobarbital sodic	2,00 g
	Bromură de amoniu	4,00 g
	Sirop de zmeură	30,00 g
	Apă distilată la	150,00 g

Siropul de zmeură prin acizii pe care îi conţine modifică pH-ul şi conduce la precipitarea fenobarbitalului sodic; scăderea pH-ului este favorizată şi de hidroliza bromurii de amoniu.

Pentru preparare se va înlocui siropul de zmeură cu sirop din coji de portocale şi în soluţie se va adăuga o picătură de hidroxid de amoniu 10% pentru a crea un pH favorabil stabilităţii fenobarbitalului sodic (21).

12. Rp/	Bromură de sodiu	5,00 g
	Bromură de potasiu	5,00 g
	Clorhidrat de papaverină	0,40 g
	Sirop de beladonă	30,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

Clorhidratul de papaverină se dizolvă la cald în 100g apă, bromurile se dizolvă separat de restul de apă şi se adaugă peste prima soluţie, se filtrează, se adaugă siropul şi se completează cu apă la cantitatea de 200g (3).

13. Rp/	Fenobarbital	1,00 g
	Fenazonă	2,00 g
	Sirop simplu	20,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Reţeta nu ridică probleme de preparare, doar înlocuirea fenobarbitalului acid cu sarea sa de sodiu în raport stoechiometric (*).

14. Rp/	Clorhidrat de procaină	0,20 g
	Clorhidrat de papaverină	0,15 g
	Fenobarbital	0,15 g
	Clorhidrat de codeină	0,20 g
	Clorhidrat de etilmorfină	0,20 g
	Apă distilată	30,00 g

Preparatul se administrează în picături de 3 ori/zi câte XX picături. Prepararea acestei reţete ridică problema solubilizării fenobarbitalului în mediu acid creat de clorhidraţii de alcaloizi.

Pentru preparare, se recurge la mărirea cantităţii de apă la 150,00g, când luminalul se dizolvă. Solubilizarea se va face la rece, deoarece stabilitatea soluţiei de luminal preparată la cald este mai redusă, apărând cristale după trei zile de conservare.

Se va modifica modul de administrare, la 3 linguriţe pe zi.

Prescripţia poate fi preparată şi sub formă de picături, folosind tween-80, în care caz, fenobarbitalul se dizolvă la cald în amestecul de 2ml alcool şi 2ml tween-80 şi apoi se adaugă peste soluţia celorlalte ingrediente dizolvate în 27g apă, la aceeaşi temperatură cu prima soluţie. Se obţine o soluţie clară (32).

15. Rp/	Fosfat de codeină	0,50 g
	Bromură de calciu	3,00 g
	Bromură de potasiu	3,00 g
	Apă distilată la	150,00 g

Fosfatul de codeină poate favoriza precipitarea fosfatului acid de calciu ($CaHPO_4$) prin reacţia cu bromura de calciu. În aceste condiţii se înlocuieşte fie fosfatul de codeină cu clorhidratul, fie bromura de calciu cu bromura de sodiu. De obicei, se păstrează bromura de calciu, datorită ionului de calciu (Ca^{2+}). Dacă nu se înlocuieşte nici o componentă, precipitarea $CaHPO_4$ poate fi retrogradată prin folosirea ionului comun, se va folosi acid fosforic (H_3PO_4) diluat 10%.

Preparare: se va dizolva separat clorhidratul de codeină luat în raport stoechiometric, conform calculului; într-o altă cotă de apă se dizolvă bromurile. Soluţia de bromuri se aduce peste prima soluţie, se filtrează şi se completează cu apă la cantitatea prescrisă (32).

16. Rp/	Fenobarbital	0,50 g
	Clorhidrat de efedrină	0,40 g
	Fenazonă	5,00 g
	Tiosulfat de sodiu	10,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată	200,00 g

Preparare: se va înlocui fenobarbitalul forma acidă cu sarea sa de sodiu (0,55g), care este solubilă. Aciditatea creată de clorhidratul de efedrină poate precipita fenobarbitalul; deoarece efedrina bază este solubilă în cantitatea de apă prescrisă, se poate transforma efedrina-sare în baza sa, neutralizându-se aciditatea acesteia.

Se va proceda astfel: în 50,00g apă se dizolvă clorhidratul de efedrină şi se adaugă cu picătura, hidroxid de sodiu, soluţie 10% până la pH= 8 (3 picături). Într-o altă parte de apă se dizolvă 0,55g fenobarbital sodic, tiosulfatul de sodiu şi fenazona. Se reunesc soluţiile, se filtrează, se adaugă siropul şi se completează la greutatea prescrisă (32).

17. Rp/	Iodură de sodiu	0,50 g
	Clorhidrat de efedrină	1,00 g
	Cafeină natriu benzoică	1,00 g
	Benzoat de sodiu	7,50 g
	Bromură de calciu	7,50 g
	T-ră de aconit (omag)	7,50 g
	Sirop de tiocol	200,00 g

La prepararea acestei reţete, aşa cum este prescrisă se obţine un preparat necorespunzător ca urmare a precipitării acidului benzoic datorită pH-ului acid (6,7) creat de clorhidratul de efedrină. Dacă la preparare se adaugă bromura de calciu şi benzoatul de sodiu deodată, se obţine un precipitat de benzoat de calciu greu solubil în sirop. Pentru a evita aceste incompatibilităţi se va proceda în felul următor: se dizolvă iodura de sodiu şi cafeina natriu benzoică în 10ml apă şi se adaugă la amestecul de 170g sirop de tiocol cu t-ra de aconit.

Se adaugă 5 picături soluţie hidroxid de sodiu 10% pentru a mări pH-ul soluţiei şi apoi clorhidratul de efedrină cu bromura de calciu dizolvate în 30ml sirop de tiocol, se omogenizează.

pH-ul soluţiei preparate este de 7,6 şi este favorabil stabilităţii benzoatului de sodiu şi iodurii de sodiu (32).

18. Rp/	Bromură de calciu	3,00 g
	Citrat de sodiu	3,00 g
	Fenobarbital	0,40 g
	Romergan fiole	I
	T-ră de beladonă	XL pic.
	Zaharină tablete	I
	Apă distilată	100,00 g

Preparare: într-un flacon se cântăresc 6,00g soluţie 1:1 bromură de calciu şi 97g apă, se dizolvă 0,05g romergan substanţă şi la sfârşit se aduc 40 picături de t-ră de beladonă. Se adaugă şi 0,02g zaharină substanţă. Se etichetează flaconul cu nr. I.

În alt flacon se cântăresc 100g apă distilată în care se dizolvă 3,00g citrat de sodiu, 0,44g fenobarbital sodic şi un comprimat de zaharină. Se etichetează flaconul cu nr. II.

Se vor respecta dozele de administrare indicate de medic, bolnavul luând câte o doză din fiecare flacon în acelaşi timp.

Dacă s-ar fi preparat soluţia într-un singur flacon, s-ar fi obţinut un preparat opalescent care depune în timp un precipitat fin. Ionul Ca^{2+} precipită în prezenţa citratului sub formă de citrat de calciu. În prezenţa monohidrogencarbonatului de sodiu din compoziţia tabletei de zaharină se formează monohidrogencarbonat de calciu care în timp se transformă în carbonat de calciu ($CaCO_3$) insolubil. Deoarece romerganul din fiolă conţine ca antioxidant acid ascorbic şi are un pH=3,9–5,0, va precipita în mediul alcalin creat prin dizolvarea citratului de sodiu şi a fenobarbitalului sodic şi din acest motiv se foloseşte romergan substanţă.

Aceste inconveniente au condus la necesitatea preparării reţetei în două flacoane separate (32) .

19. Rp/	Clorhidrat de papaverină	0,50 g
	Clorhidrat de procaină	1,00 g
	Citrat de sodiu	20,00 g
	Apă de mentă la	300,00 g

Citratul de sodiu în soluţie hidrolizează şi imprimă soluţiei un pH alcalin favorabil precipitării papaverinei-sare sub formă de bază, precum şi precipitării clorhidratului de procaină.

Pentru a menţine în soluţie un pH acid necesar stabilităţii celor două substanţe, se va înlocui citratul de sodiu cu acid citric. Dacă terapeutic nu se recomandă modificarea mediului alcalin, atunci reţeta se va prepara în două flacoane, separând componenta alcalină (21).

20. Rp/	Clorhidrat de etilmorfină	1,00 g
	Clorhidrat de codeină	1,25 g
	Fenobarbital sodic	1,75 g
	T-ră de beladonă	15,00 g
	Tween-80	q.s.
	Soluţie de benzaldehid cianhidrină la	100,00 g

Reacţia de incompatibilitate apare între caracterul alcalin imprimat soluţiei de fenobarbitalul sodic şi cel acid creat de alcaloizi; pentru stabilitate se va înlocui fenobarbitalul sodic cu forma acidă.

Fenobarbitalul acid se va dizolva în t-ra de beladonă, apoi se adaugă 10–15ml tween-80 cu scopul menţinerii în soluţie a fenobarbitalului. Sărurile de alcaloid se vor dizolva în soluţia de benzaldehidcianhidrină şi se reunesc soluţiile (21).

III.1.11.1.2. Preparate cu soluţii extractive apoase: tincturi şi extracte vegetale

21. Rp/	Infuzie de flori de tei	5g / 150,00 g
	Benzoat de sodiu	5,00 g
	Cafeină citrică	4,00 g
	Sirop de coji de portocale	50,00 g

În această prescripţie, acidul citric din amestec reacţionează cu benzoatul de sodiu eliberând acid benzoic insolubil. Se va prepara soluţia înlocuind cafeina citrică cu cafeina bază (2,00g), care se va dizolva în soluţia de benzoat de sodiu. La urmă se adaugă siropul şi se verifică greutatea finală (*).

22. Rp/	Infuzie de flori de tei	5g / 150,00 g
	Benzoat de sodiu	2,00 g
	Acid acetilsalicilic	3,00 g
	Sirop de codeină	20,00 g

Problema care apare în această reţetă este insolubilitatea aspirinei în apă. În prezenţa monohidrogencarbonatului de sodiu, aspirina devine solubilă. Pentru a solubiliza 1,00g aspirină se folosesc 0,47g monohidrogencarbonat de sodiu ($NaHCO_3$).

23. Rp/	Infuzie de flori de tei	5g / 150,00 g
	Benzoat de sodiu	3,00 g
	Clorură de calciu	6,00 g
	Acid acetilsalicilic	3,00 g
	Sirop de coji de portocale	40,00 g

Aspirina se dizolvă în prezenţa monohidrogencarbonatului de sodiu (1,00g aspirină se dizolvă în 0,47g de $NaHCO_3$); în formulă fiind şi clorura de calciu, micul exces de $NaHCO_3$ reacţionează cu ionul de Ca^{2+} şi formează carbonat de calciu ($CaCO_3$), precipitat care apare în timp. Pentru a evita acest lucru se va proceda la transformarea aspirinei în sare de calciu, folosind $CaCO_3$ astfel: în soluţia extractivă apoasă încălzită la 50^0C se introduce $CaCO_3$ (pentru 3,00g aspirină sunt necesare 0,83g $CaCO_3$) şi apoi aspirina. Se agită până la dizolvare, se filtrează.

Cantitatea de ioni de calciu introduşi pentru transformarea aspirinei în sare se va scădea din cantitatea de ioni Ca^{2+} care provin din clorura de calciu. În loc de 6,00g clorură de calciu se va folosi cantitatea de 4,18g (rezultat din calculul stoechiometric).

În soluţia în care s-a neutralizat aspirina, se adaugă restul de clorură de calciu (4,18g), benzoatul de sodiu şi siropul (21).

24. Rp/	Infuzie de flori de tei 5%	120,00 g
	Benzoat de sodiu	1,00 g
	Guaiacolsulfonat de potasiu (tiocol)	0,05 g
	Clorhidrat de efedrină	0,05 g
	Bromură de calciu	1,50 g
	Fenobarbital	0,06 g
	T-ră de aconit	0,50 g
	T-ră de beladonă	0,50 g
	Sirop de balsam Tolu	15,00 g

Preparare: în infuzia caldă de flori de tei se dizolvă fenobarbitalul, clorhidratul de efedrină, benzoatul de sodiu şi tiocolul. Bromura de calciu de dizolvă separat în 20,00g infuzie şi se amestecă

cu prima soluţie. În final se adaugă siropurile şi tincturile. Respectând ordinea de dizolvare a componentelor se preîntâmpină formarea fenobarbitalului calcic (solubil 0,4 g%) şi a benzoatului de calciu (solubil 4g%), care se formează ca urmare a reacţiilor dintre componente (3).

25. Rp/	Infuzie de ceai pectoral	4/120,00 g
	Benzoat de sodiu	0,50 g
	Acetat de amoniu	0,05 g
	Miofilin soluţie injectabilă	4,00 g
	Maleat de prometazină	0,05 g
	Efedrină 1% fiole	III
	T-ră de aconit	0,50 g
	T-ră de beladonă	0,50 g
	Sirop simplu	20,00 g

Acetatul de amoniu, în timp, se descompune în amoniac şi acid acetic. La prepararea soluţiei de acetat de amoniu 15% se va verifica întotdeauna reacţia mediului, care funcţie caz, se aduce la neutralitate cu o soluţie de hidroxid de amoniu 10%, folosind ca indicator hârtie de turnesol (viraj de la roşu la culoarea iniţială a hârtiei).

Dacă soluţia, iniţial acidă nu este neutralizată, acidul benzoic va fi deplasat din benzoatul de sodiu şi depus sub formă de precipitat. Cei 4ml soluţie de miofilin se înlocuiesc cu cantitatea echivalentă de aminofilină, deoarece soluţia injectabilă de miofilin măreşte alcalinitatea (4ml soluţie de miofilin 2,4% conţin 0,096 – 0,14 aminofilină).

Se prepară decoct de specii pectorale conform prevederilor farmacopeei. În 25g soluţie extractivă încă fierbinte se dizolvă 0,05g maleat de prometazină; în restul de 75g decoct se dizolvă 0,5g benzoat de sodiu, 0,10g eufilină (aminofilină) conţinutul a trei fiole de efedrină 1% şi o cantitate de soluţie de acetat de amoniu 15%, corespunzătoare a 0,50g acetat de amoniu (3,30g soluţie) (21).

26. Rp/	Infuzie de rădăcină de valeriana	3/100,00 g
	Bromură de sodiu	5,00 g
	Fenobarbital sodic	0,20 g
	Sirop simplu	15,00 g

Rădăcina de valeriană se mărunţeşte şi se trece prin sita I, iar apoi se prepară infuzia. Principii activi se vor extrage prin infuzare şi nu prin decocţie, deoarece rădăcina de valeriană conţine uleiuri volatile.

Umectarea produsului vegetal se va face cu alcool din aceleaşi considerente.

Acizii din rădăcina de valeriana (acidul valerianic) imprimă soluţiei un pH acid nefavorabil fenobarbitalului sodic.

Se prepară infuzia, se neutralizează cu monohidrogenocarbonat de sodiu (pH=7), folosind hârtia indicator, după ce aceasta s-a răcit. În infuzia răcită şi neutralizată se dizolvă bromura de sodiu şi apoi fenobarbitalul sodic (21).

27. Rp/	Infuzie de foi de digitală	0,50/150,00 g
	Cafeină şi benzoat de sodiu	1,00 g
	Fosfat de codeină	0,30 g
	Sirop de tiocol	20,00 g

Frunza de digitală se va mărunţi şi se va trece prin sita nr.V. Deoarece glicozidele cardiotonice sunt foarte uşor distruse prin reacţii hidrolitice, pulberea de foi de digitală nu se va umecta.

Prepararea acestei reţete nu ridică probleme din punct de vedere al incompatibilităţilor chimice; pH-ul creat din asocierea substanţelor este aproximativ 7, ceea ce permite menţinerea în soluţie a tuturor componentelor (*).

28. Rp/	Decoct de rădăcină de ciuboţica cucului (primula)	3/100,00 g
	Benzoat de sodiu	3,00 g
	Soluţie de acetat de amoniu 15%	2,00 g
	Sirop de codeină	10,00 g
	Sirop de nalbă mare (altea)	10,00 g

Se prepară decoctul: rădăcina se mărunţeşte şi se trece prin sita nr. V, se umectează cu 10,00g apă distilată şi se lasă în repaus 5 minute; se adaugă apa distilată încălzită la fierbere, alcalinizată cu monohidrogencarbonat de sodiu (0,30g) şi se menţine vasul în baia de apă timp de 30 minute. Se filtrează fierbinte şi se completează la greutatea prescrisă.

În soluţia extractivă se dizolvă benzoatul de sodiu, se adaugă siropurile şi apoi soluţia de acetat de amoniu (18).

29. Rp/	Decoct de frunze de merişor	3-4/100,00 g
	Metenamină	4,00 g
	Benzoat de sodiu	2,00 g
	Sirop simplu	20,00 g

Frunzele de merişor sunt rigide, pieloase, cu marginea uşor îndoită înspre faţa inferioară, şi conţin arbutină (arbutozidă), glicozidă fenolică care se descompune în organism în hidrochinonă şi glucoză. Datorită frunzelor coriacee, extracţia principiilor activi se face prin decocţie. Frunzele se mărunţesc foarte bine şi se trec prin sita nr.V; cu cât gradul de mărunţire este mai avansat, cu atât randamentul de extracţie este mai mare.

Reţeta nu ridică probleme deosebite de preparare; se prepară decoctul conform F.R. ed. a- X -a, se dizolvă în cote separate de soluţie cele două substanţe, se adaugă siropul şi se trece în flaconul de expediţie (18).

30. Rp/	Decoct de scoarţă de China	5/100,00 g
	Glicerofosfat de sodiu	2,50 g
	T-ră cola	2,50 g
	Sirop de coaji de portocale	10,00 g

Se prepară decoctul: 5,00g scoarţă de China pulverizată şi trecută prin sita nr.V, se umectează cu 15,00g apă distilată şi se lasă în repaus 5 minute. Se adaugă apa distilată adusă la fierbere acidulată cu acid clorhidric, se menţine vasul în baia de apă timp de 30 minute. Se filtrează fierbinte prin vată şi se completează la greutatea prescrisă. În soluţia extractivă se dizolvă substanţele, se adaugă siropul şi se pun în flaconul de expediţie (18).

31. Rp/	T-ră de păducel	10,00 g
	T-ră de pasiflora	10,00 g
	T-ră de valeriana	10,00 g
	Sirop de mentă	20,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Amestecul de tincturi diluat cu apa prescrisă se tulbură din cauza scăderii concentraţiei alcoolice. Acest fenomen se observă şi în lipsa apei, la asocierea de tincturi cu concentraţii diferite de alcool.

Precipitatele formate pot include componentele active ale tincturilor şi de aceea nu se recomandă a se filtra amestecul. În aceste cazuri amestecul poate fi considerat ca suspensie şi se prepară ca atare.

În amestecul prezentat, pentru a evita formarea precipitatului, tincturile se amestecă cu 4,00g tween-80, apoi sub agitare se aduce siropul de mentă , după care se adaugă în porţiuni mici apa încălzită la cca. 60^0C, până la completarea la 100,00g. Se omogenizează. Soluţia obţinută este perfect clară.

Dacă reţeta se prepară sub formă de suspensie se va proceda astfel: de o parte se amestecă cele trei tincturi, de altă parte se dispersează mucilag de pectină corespunzător unui gram de pectină în apă şi siropul de mentă. Se adaugă pe rând sub agitare în soluţia apoasă amestecul de tincturi.

Se pot folosi ca agenţi de suspensie şi mucilagiile de tragacanta şi alcool polivinilic, polietilenglicolul, dar rezultatele sunt inferioare mucilagiului de pectină.

Dispersarea precipitatului se mai poate face folosind 10,00g de glicerină care se scad din cantitatea de apă.

În farmacie această ultimă soluţie este des folosită (32).

32. Rp/	T-ră amară	8,00 g
	T-ră de nucă vomică	8,00 g
	T-ră de genţiana	8,00 g
	T-ră de cola	5,00 g
	Glicerofosfat de calciu	10,00 g

D.s. intern 15 picături x 3 pe zi

Prepararea acestei reţete sub formă de picături nu se poate executa datorită insolubilităţii glicerofosfatului de calciu în mediul alcoolic al tincturilor. În aceste condiţii se recomandă înlocuirea glicerofosfatului de calciu cu glicerofosfat de sodiu (cantitate egală) şi adăugarea a 58,00g alcool de 30^c.

Prin acest procedeu se obţine o soluţie clară, care poate fi administrată în picături, modificând modul de administrare, astfel: 3 x 45 picături/ zi (32).

33. Rp/	Extract moale de valeriană	20,00 g
	Bromură de potasiu	10,00 g
	Sirop de eter	50,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

Problema care se ridică la prepararea acestei reţete este insolubilitatea unor componente în apă din extractul de valeriană. La diluare cu apă se obţine o soluţie tulbure.

Precipitatul format nu trebuie îndepărtat prin filtrare, deoarece acţiunea farmacodinamică a valerianei se datoreşte unui complex de substanţe pe care le conţine, dintre care esterii borneolului care sunt insolubili în apă.

Pentru a menţine mai bine în suspensie precipitatul format se va adăuga 10%g mucilag, cu care se va tritura iniţial extractul moale de valeriană, apoi se va adăuga siropul de eter şi pe rând cantitatea de apă în care s-a dizolvat bromura de potasiu (21).

34. Rp/	Extract uscat de secară cornută	2,00 g
	Clorură de calciu	10,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

Cea ce apare deosebit la prepararea acestei reţete este modul de solubilizare a extractului uscat de secară cornută. Extractul se va solubiliza în apă acidulată cu acid tartric 10%. Se va proceda în felul următor: extractul se pulverizează foarte bine în mojar, se aduce câte puţin apa acidulată cu acid tartric, până la dizolvare (50g apă). Clorura de calciu se va folosi sub formă de soluţie stoc 50%, care se va adăuga în restul de apă.

Se reunesc soluţiile şi se verifică cantitatea totală a preparatului conform prescripţiei. Se obţine o soluţie slab opalescentă (32).

35. Rp/	Extract moale de valeriană	0,65 g
	T-ră de beladonă	0,80 g
	Fenobarbital	2,00 g
	Propilenglicol	15,50 g
	Alcool	15,50 g
	Soluţie conservantă	15,50 g

Pentru dizolvarea extractului moale de valeriană, se va folosi fie solventul cu care s-a preparat extractul, fie un vehicul compus format din alcool, glicerină, apă în următorul raport: 1:3:6, vehicul, care poartă numele de „amestecul petit". Raportul de dizolvare este 1:1.

Preparare: fenobarbitalul se dizolvă în alcool, tinctura se va amesteca cu extractul dizolvat în „amestecul petit" şi cu propilenglicolul, care se va adăuga peste soluţia alcoolică de

fenobarbital. La urmă se va aduce soluţia conservată din care s-a scăzut cota de vehicul în care s-a dizolvat extractul. Soluţia obţinută este stabilă pe perioada întrebuinţării şi se administrează sub formă de picături (*).

36. Rp/	Extract de beladonă	0,50 g
	Clorhidrat de papaverină	1,00 g
	Anestezină	3,00 g
	Sirop de coji de portocale	50,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

În acest amestec, anestezina trebuie solubilizată prin transformarea ei în sare clorhidrică cu acid clorhidric. Pentru a se obţine o soluţie clară se dizolvă extractul de beladonă alături de clorhidratul de anestezină şi clorhidratul de papaverină în cca. 200g apă şi se filtrează.

Pentru dizolvarea anestezinei se foloseşte soluţie de acid clorhidric 10% (50 de picături pentru 1,00g anestezină). Reacţia mediului fiind acidă, componentele din extract se dizolvă. Se adaugă apoi siropul şi restul de apă (21).

37. Rp/	Clorhidrat de papaverină	0,50 g
	Fenazonă	3,00 g
	T-ră de pasiflora	20,00 g
	T-ră de păducel	20,00 g
	T-ră de valeriană	20,00 g

În reţeta de faţă apar două inconveniente: solubilitatea redusă a clorhidratului de papaverină în cantitatea de tincturi şi precipitarea fenazonei şi papaverinei sub acţiunea taninurilor din tincturi. Acidularea mediului înlătură aceste inconveniente.

Preparare: se înlocuieşte tinctura de pasiflora cu extract fluid de pasiflora (2g extract pentru cele 20g tinctură) şi se amestecă cu tinctura de păducel şi tinctura de valeriană. În 10 g apă se dizolvă la cald clorhidratul de papaverină în prezenţă de 0,5ml acid clorhidric diluat; fenazona se dizolvă în 7,50g alcool şi soluţia caldă se toarnă peste amestecul de tincturi.

Precipitatul se redizolvă adăugând încă puţin acid clorhidric diluat, după care soluţia se filtrează. Administrarea se face sub formă de picături (21).

III.1.11.1.3. Preparate cu cloralhidrat

Preparatele cu cloralhidrat se prescriu din ce în ce mai puţin datorită gustului şi mirosului neplăcut. Adăugarea de corectori de gust nu poate rezolva întru-totul acest inconveniet.

Reţetele prezentate ilustrează tipuri de incompatibilităţi farmaceutice.

38. Rp/	Cloralhidrat	4,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	12,00 g
	Bromură de sodiu	10,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

În preparatele care conţin cloralhidrat modificările survenite se datorează hidrolizei cloralhidratului în soluţii apoase. Dacă iniţial, la preparare soluţia este neutră, în timp relativ scurt ca urmare a hidrolizei cloralului, reacţia acesteia devine acidă. În mediu alcalin, se descompune până la cloroform şi acid formic. Prelucrarea în prezenţa monohidrogencarbonatului de sodiu nu stabilizează soluţia, ci doar se neutralizează acidul clorhidric rezultat din reacţie, grăbind în acelaşi timp celelalte reacţii.

Asocierea cu $NaHCO_3$ a cloralului se face mai mult cu scopul de a evita iritaţia gastrică. Sub aspect terapeutic $NaHCO_3$ ar putea fin înlocuit cu acetat de sodiu, ionul-acetat fiind metabolizat în organism mai repede decât oricare anion anorganic, şi având un gust mai acceptabil decât al monohidrogencarbonatului de sodiu.

Acetatul de sodiu hidrolizează alcalin, şi astfel descompunerea cloralului nu poate fi evitată. Dacă însă acetatul de sodiu se prelucrează în prezenţa acidului acetic se formează un amestec-tampon al cărui pH se poate scădea în funcţie de cantitatea de acid acetic până la pH-ul dorit. Luând în consideraţie cele expuse forma de preparare a reţetei este următoarea:

Cloralhidrat	4,00 g
Acetat de sodiu cristalizat	15,00 g
Acid acetic soluţie 10%	1,00 ml
Bromură de sodiu	10,00 g
Sirop simplu	50,00 g
Apă distilată la	300,00 g

Sub această formă se realizează un pH uşor acid favorabil prelucrării.

Dacă medicul nu este de acord cu înlocuirea $NaHCO_3$, aceasta se va elibera separat, de obicei sub formă de pulbere divizată sau în comprimate. Bolnavul va fi informat asupra modului de administrare (21).

39. Rp/	Fenobarbital sodic	2,00 g
	Cloralhidrat	5,00 g
	Fenazonă (antipirina)	6,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă de mentă	100,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

În acest preparat reacţia de descompunere a cloralhidratului decurge cu viteză mare, descompunându-se în acid formic (HCOOH) şi cloroform ($CHCl_3$). Acidul formic imprimă soluţiei caracter acid şi după un timp relativ scurt, precipită luminalul; concomitent se formează şi sarea dublă cloral-antipirină, dar nu influenţează mediul de reacţie.

Pentru preparare se poate recurge fie la separarea fenobarbitalului sodic sub formă de caşete, sau la folosirea de săruri ale fenobarbitalului cu amine organice, cum ar fi: piperazina sau trietanolamina în prezenţa urotropinei.

Sarea de fenobarbital-etanolamină se poate prepara la nevoie prin tratarea fenobarbitalului în suspensie apoasă cu etanolamină luată în cantităţi echimoleculare.

40. Rp/	Fenobarbital	2,00 g
	Cloralhidrat	5,00 g
	Bromură de calciu	10,00 g
	Sirop de codeină	50,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

În momentul preparării acestei reţete nu se observă nici o modificare, dar într-un timp relativ scurt, în soluţie apare un precipitat format din fenobarbital, datorită descompunerii cloralhidratului şi acţiunii bromurii de calciu. Pentru rezolvarea incompatibilităţii create se va proceda ca în exemplu anterior.

41. Rp/	Cloralhidrat	8,00 g
	Bromură de sodiu	8,00 g
	Fenobarbital sodic	3,50 g
	Sirop simplu	30,00 g
	Apă distilată la	250,00 g

Reacţiile dintre componente au fost descrise în celelalte exemple.

Preparare: se separă ingredientele în două flacoane astfel: într-un flacon se vor dizolva fenobarbitalul sodic şi bromura de sodiu, se va adăuga sirop simplu şi se va aduce la cantitatea de 250g, iar în celălalt flacon se va dizolva clorlhidratul, care se va asocia cu mucilag pentru a-i reduce efectul iritant asupra mucoasei gastrice. Este preferabil a se folosi mucilagul de gumă arabică diluat (julep gumos). În flacon se va adăuga siropul şi se va completa cu apă distilată la greutatea prescrisă (250g).

Pe fiecare flacon se va înscrie modul de administrare şi se va atrage atenţia bolnavului asupra faptului că acelaşi medicament este condiţionat în cele două flacoane; se va administra câte o doză din amândouă flacoanele.

III.1.11.1.4. Preparate cu clorură de calciu

42. Rp/	Clorură de calciu	15,00 g
	Metenamină	10,00 g
	Tanin	5,00 g
	Apă distilată la	250,00 g

În acest amestec, clorura de calciu şi metenamina conduc la precipitarea taninului din soluţie.

Pentru a împiedica reacţia de precipitare, se acidulează soluţia la un pH uşor acid. Metenamina este incompatibilă cu acizii, dar la rece reacţia decurge lent şi în timp, aşa că pe perioada administrării nu se modifică prea mult conţinutul în metenamină (21).

		I	II
43. Rp/	Clorură de calciu	2,00 g	5,00 g
	Benzoat de sodiu	3,00 g	6,00 g
	Sirop simplu	10,00 g	10,00 g
	Apă distilată la	100,00 g	250,00 g

În reţeta aceasta clorura de calciu reacţionează cu benzoatul de sodiu cu formare de benzoat de calciu insolubil. Reacţia se produce cu depunere de precipitat numai când în soluţie clorura de calciu depăşeşte limita de 5%. În această situaţie, pentru rezolvarea incompatibilităţii se măreşte cantitatea de vehicul şi se va respecta ordinea de dizolvare a substanţelor; se vor dizolva substanţele în cote separate de apă, iar soluţia de clorură de calciu se va adăuga peste soluţia de benzoat de sodiu. Cantitatea de vehicul se va mări cu 50% faţă de cantitatea prescrisă (32).

44. Rp/	Clorură de calciu	30,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	10,00 g
	Sirop simplu	60,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Din punct de vedere chimic, asocierea clorurii de calciu cu monohidrogencarbonatul de sodiu este neraţională din cauza reacţiei care are loc între cele două substanţe cu formare de carbonat de calciu insolubil. Dacă medicul este de acord, monohidrogencarbonatul de sodiu se va înlocui cu o cantitate egală de acetat de sodiu. În organism, acetatul de sodiu se metabolizează la fel ca şi monohidrogencarbonazul de sodiu.

În cazul în care medicul nu este de acord cu această modificare, substanţele se vor prelucra separat, asemenea altor reţete descrise anterior sau monohidrogenatcarbonatul de sodiu se va elibera sub formă de pulbere divizată (caşete sau comprimate) (21).

45. Rp/	Clorură de calciu	2,00 g
	Acid acetilsalicilic	1,00 g
	Guaiacolsulfonat de potasiu	2,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată	100,00 g

Aspirina, insolubilă se dizolvă în prezenţa monohidrogen-carbonatului de sodiu (1,00g :0,47g) sau prin transformare în sare de calciu. Pentru transformarea aspirinei în sare de calciu se procedează astfel: în soluţia încălzită la 50^0C se adaugă 0,28g $CaCO_3$ necesar pentru reacţie şi 1g aspirină. Se agită până la dizolvare, apoi se filtrează.

Rezolvând această incompatibilitate, tehnica de lucru nu mai implică nici o problemă (21).

46. Rp/	Clorură de calciu	15,00 g
	Salicilat de sodiu	8,00 g
	Benzoat de sodiu	6,00 g
	Fosfat de codeină	0,50 g
	Sirop de balsam Tolu	50,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Clorura de calciu reacţionează cu celelalte componente: cu salicilatul de sodiu formează salicilatul de calciu greu solubil, cu benzoatul de sodiu formează benzoatul de calciu solubil cca. 5% în apă, iar cu fosfatul de codeină conduce la formarea fosfatului de calciu insolubil.

Salicilatul de sodiu poate reacţiona cu fosfatul de codeină ducând la salicilat de codeină, greu solubil. Benzoatul de calciu solubil aproximativ 5% în apă poate să nu precipite sau să precipite în cantitate mai mică în urma salefierii provocate de ionii comuni de calciu în exces în soluţie.

În soluţii alcaline codeina sub formă de sare poate separa sub formă de bază, dar în reţeta de faţă, cantitatea de codeină-bază este sub limita de 0,80% (limita de solubilitate).

Pentru evitarea reacţiilor de mai sus, soluţionarea cea mai corectă este prelucrarea separată a componentelor. Se va proceda în felul următor:

Flaconul nr. I - va conţine dizolvate clorura de calciu cu clorhidratul de codeină, siropul şi cantitatea de apă prescrisă în formula iniţială. S-a luat în lucru clorhidratul de codeină pentru a evita formarea fosfatului de calciu; se poate lucra şi cu codeina bază, fiind solubilă în doza prescrisă. Cantităţile luate în lucru se vor calcula stoechiometric (la 0,5g fosfat de codeină corespund 0,44g clorhidrat de codeină).

Flaconul nr. II - în acest flacon se vor dizolva salicilatul şi benzoatul de sodiu, se va adăuga siropul şi apa în cantitatea prescrisă (21).

47. Rp/	Clorură de calciu	20,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	2,00 g
	Teobromină şi salicilat de sodiu	6,00 g
	Apă de mentă la	300,00 g

Clorura de calciu reacţionează atât cu monohidrogencarbonatul de sodiu, cât şi cu diuretina (teobromina şi salicilatul de sodiu), ducând la separarea de precipitate.

Pe lângă aceste reacţii, diuretina poate crea probleme la dizolvare ca urmare a carbonatării datorită conservării defectuoase. În prezenţa monohidrogencarbonatului de sodiu în soluţie, teobromina se carbonatează la pH-ul creat de acesta (pH= 8,2) şi este greu solubilă.

Preparare: se va alcaliniza soluţia cu NaOH (hidroxid de sodiu) soluţie 10% şi se va înlocui vehiculul cu soluţia oficinală de hidroxid de calciu folosind teobromina ca atare.

Monohidrogencarbonatul de sodiu se va înlocui cu acetatul de sodiu ca în exemplele descrise anterior. Formula va fi astfel:

a) Rp/	Clorură de calciu	20,00 g
	Acetat de sodiu	6,00 g
	Teobromină	2,80 g
	Soluţie de hidroxid de sodiu 10%	6,40 g
	Glicerină	30,00 g
	Soluţie de hidroxid de calciu la	300,00 g

Din reacţie rezultă componenta b:

b) Rp/	Clorură de calciu	20,00 g
	Acetat de sodiu	4,00 g
	Teobrominat de sodiu şi acetat de sodiu	4,70 g
	Glicerină	30,00 g
	Soluţie hidroxid de calciu la	300,00 g

Preparare: teobromina se tratează cu cca. 30,00ml apă, se adaugă 6,00ml soluţie de hidroxid de sodiu 10%, încălzind uşor până la dizolvare; se adaugă 100,00ml soluţie de hidroxid de calciu în care s-a dizolvat acetatul de sodiu, se agită, se adaugă clorura de calciu dizolvată în restul soluţiei de hidroxid de calciu şi la sfârşit se adaugă glicerina.

În acest mod s-a realizat iniţial sarea dublă solubilă, teobrominatul de sodiu şi acetatul de sodiu. Acetatul de sodiu este luat în mic exces faţă de sarea dublă care se formează, pentru a asigura o mai bună solubilizare şi stabilizare.

Folosirea soluţiei de hidroxid de calciu ca dizolvant asigură alcalinitatea necesară solubilizării (pH =12), iar glicerina favorizează solubilizarea hidroxidului de calciu şi evită parţial carbonatarea.

Dacă tehnica de lucru este bine condusă se obţine o soluţie clară. În timp, în condiţii neprielnice de conservare , teobrominatul de calciu şi hidroxidul de calciu în soluţie se carbonatează. Pentru a obţine un preparat cu o valabilitate mai mare se recurge la separarea componentelor astfel: monohidrogencarbonatul de sodiu şi diuretina se vor prelucra sub formă de pulbere divizată, iar restul componentelor se vor prepara sub formă de soluţie (21).

48. Rp/	Clorură de calciu	15,00 g
	Salicilat de sodiu	7,50 g
	Sirop simplu	20,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Reacţia dintre clorura de calciu şi salicilatul d sodiu a fost descrisă la celelalte reţete care conţin clorură de calciu. Salicilatul de calciu format din reacţie este solubil în proporţie de 4%; aşadar, pentru prepararea reţetei se va mări cantitatea de vehicul până la limita de solubilizare a salicilatului de calciu. Modificările efectuate se vor nota pe reţetă şi se va indica corect modul de administrare în funcţie de modificările aduse.

III.1.11.1.5. Preparate cu asocieri diverse de substanţe medicamentoase

49. Rp/	Salicilat de sodiu	10,00 g
	Sirop de lămâie	50,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

În acest amestec precipită acidul salicilic din salicilatul de sodiu datorită acidităţii create de acidul citric din siropul de lămâie. În cele 50g sirop de lămâie de găsesc 0,50g acid citric care reacţionează cu 1,14g salicilat de sodiu şi pune în libertate cca. 0,90g acid salicilic, cantitate care depăşeşte limita de solubilitate a acestuia (0,20g) şi se depune sub formă de precipitat.

Acest inconvenient se înlătură, fie preparând un sirop de lămâie fără acid citric, sau neutralizând acidul citric cu monohidrogencarbonat de sodiu (la 1,00g acid citric sunt necesare 1,2g $NaCO_3$).

Modificările preparatului se înscriu pe reţetă (*).

50. Rp/	Clorhidrat de procainã	1,00 g
	Fenazonã	6,00 g
	Sirop de ratania	50,00 g
	Apã de mentã la	250,00 g

Din cauza taninurilor din siropul de ratania precipitã atât procaina, cât şi fenazona. Cantitatea de tanin din sirop este insuficientã pentru a precipita în totalitate cele douã substanţe, aşa cã pentru redizolvarea precipitatului este nevoie de o uşoarã acidulare a soluţiei cu acid clorhidric 10%.

Pentru a conferi soluţiei un gust mai plãcut se recomandã acidularea cu acid citric sau acid tartric. Acidularea se face cu atenţie pânã la dizolvarea precipitatului (*).

51. Rp/	Monohidrogencarbonat de sodiu	5,00 g
	Teobrominã şi salicilat de sodiu	5,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apã distilatã la	150,00 g

La prepararea acestei reţete apare un precipitat format din teobrominã, ca urmare a faptului cã $NaCO_3$ scade pH-ul la care este stabilã diuretina (pH=12), aproape de neutralitate. Pentru a realiza pH-ul de stabilitate al diuretinei va trebui alcalinizatã soluţia cu soluţie de hidroxid de sodiu 10%, dar este necesarã o cantitate destul de mare, ceea ce ar imprima preparatatului un gust neplãcut. Varianta de preparare mai corespunzãtoare constã în înlocuirea $NaCO_3$ cu acetat de sodiu, element discutat la reţetele cu clorurã de calciu (21).

52. Rp/	Teofilinã	1,25 g
	Iodurã de potasiu	2,00 g
	Cafeinã	1,00 g
	Apã distilatã la	100,00 g

Incompatibilitatea care apare în aceastã reţetã este creatã de insolubilitatea teofilinei. Aceasta se solubilizeazã prin intermediul altor substanţe, cum ar fi: hidroxid de sodiu (0,25g) când soluţia obţinutã este alcalinã (pH=10), salicilat de sodiu în cantitate egalã cu teofilina, iodurã de potasiu.

Pentru prepararea reţetei se procedeazã în felul urmãtor: se introduc teofilina, iodura de potasiu şi cafeina într-un flacon Erlenmayer

cu 30,00g apă şi se încălzeşte; peste soluţia obţinută se adaugă restul de apă.

Teofilina formează cu iodura de potasiu un complex solubil (32).

53. Rp/	Salicilat de sodiu	10,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	10,00 g
	Acid ascorbic	4,00 g
	Sirop simplu la	200,00 g

La prepararea prescripţiei de mai sus se observă o efervescenţă puternică, datorită reacţiei dintre acidul ascorbic şi monohidrogencarbonatul de sodiu. În urma acestei reacţii, 1,90g monohidrogencarbonat de sodiu au fost neutralizate; stabilitatea ascorbatului de sodiu format în soluţia saturată cu CO_2 este satisfăcătoare pentru perioada de administrare.

Preparare: se dizolvă monohidrogencarbonatul de sodiu şi salicilatul de sodiu în apă; se adaugă treptat acidul ascorbic şi după încetarea efervescenţei se adaugă siropul (32) .

54. Rp/	Acid clorhidric diluat	2,00 g
	Pepsină	2,00 g
	Acid ascorbic	1,00 g
	Vitamina B_1 25 mg fiole	II
	Vitamina B_6 2ml fiole	II
	Vitamina B_{12} 1000 gama fiole	II
	Zaharină comprimate	I
	Apă distilată la	150,00 g

În această prescripţie, medicul a inclus spre administrare orală şi vitamina B_{12}; în mediul puternic acid creat de sucul gastric, aceasta se inactivează. În aceste condiţii fiolele de vitamina B_{12} vor fi eliberate bolnavului spre a fi administrate sub formă injectabilă. Componentele celelalte ale reţetei sunt compatibile.

Preparare: se dizolvă în 100,00g apă 0,05g clorhidrat de tiamină (vitamina B_1), 0,10g clorhidrat de piridoxină (vitamina B_6), acidul ascorbic şi zaharina (0,025g). Este de preferat a se lucra cu zaharină substanţă în loc de comprimate pentru a evita excipienţii de tabletare ai comprimatelor. Peste amestec se adaugă acidul clorhidric diluat şi apoi pepsina. Mediul acid favorizează dizolvarea pepsinei. Amestecul obţinut se completează cu apă la 150,00g apă (32).

55.Rp/	Acid acetisalicilic	1,50 g
	Metenamină	1,50 g
	Sirop simplu	150,00 g

Acidul acetilsacicilic nu se dizolvă în sirop, dar prezenţa metenaminei măreşte solubilitatea acestuia, şi în cantitatea prescrisă este total solubil.

Preparare: aspirina şi metenamina se triturează câteva minute cu 10,00g sirop simplu, apoi se adaugă restul de sirop uşor încălzit (40–50^{0}C) şi se agită până la dizolvarea completă a aspirinei.

Când raportul dintre cantitatea de aspirină şi metenamină este mai mare solubilizarea decurge lent (în timp) sau este incompletă. În această situaţie aspirina se va dizolva cu monohidrogencarbonat de sodiu în raport de 1:0,47. Pentru solubilizare se poate folosi şi citrat sau fosfat de sodiu (32).

56. Rp/	Sulfat de stricnină	0,03 g
	Acid fosforic diluat	3,00 g
	Fosfat de sodiu	10,00 g
	Sirop de coji de portocale	80,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Reţeta de mai sus nu implică o tehnică de lucru deosebită, deoarece componentele sunt stabile în soluţie. Ceea ce s-a observat la acest preparat este dezvoltarea de microorganisme după un timp relativ scurt de la preparare (24 ore). Pentru evitarea acestui neajuns se va înlocui apa distilată cu soluţie conservantă sau se va adăuga în soluţie 0,30g nipagin care va împiedica dezvoltarea de microorganisme.

Preparare: sulfatul de stricnină se dizolvă în 10,00g apă distilată fierbinte, în cealaltă cantitate de apă se dizolvă fosfatul de sodiu, nipaginul şi se adaugă acidul fosforic, iar apoi se reunesc soluţiile. Se filtrează şi se adaugă siropul (32).

57. Rp/	Soluţie de clorură fierică 50%	14,20 g
	Acid citric	18,20 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	21,70 g
	Clorhidrat de chinină	8,00 g
	Sulfat de stricnină	0,15 g
	Ulei de portocale	1,0 ml
	Alcool	220,00 g
	Glicerină	375,00 g
	Apă distilată la	1000,00 g

Deşi în această formulă este o asociaţie diversă de substanţe, folosirea sistemului de cosolvenţi conferă preparatului stabilitate, iar respectarea ordinei de dizolvare a substanţelor înlătură incompatibilităţile care pot surveni.

Preparare: se dizolvă acidul citric într-o cotă de apă prin uşoară încălzire, se adaugă monohidrogencarbonatul de sodiu, apoi soluţia de clorură fierică şi se lasă să se răcească. Clorhidratul de chinină şi sulfatul de stricnină (o sută cinzeci de miligrame) se solubilizează într-o cantitate de alcool; în restul de alcool se va dizolva uleiul de portocale. Sulfatul de stricnină este solubil în apă dar este foarte uşor hidrolizabil, chiar alcalinitatea sticlei îi poate influenţa stabilitatea.

Se reunesc cele două soluţii, se adaugă glicerina şi se completează cu apă la 1000g. Dacă soluţia este puţin opalescentă se poate clarifica cu pastă de hârtie de filtru prin fierbere sau cu 10,00g talc şi se filtrează (2).

58. Rp/	Teobromină	0,10 g
	Apă distilată la	100,00 g

Teobromina este foarte greu solubilă în apă; pentru solubilizare se va folosi tween-80 şi în formulă se va introduce mucilag de tragacanta 1%, 60–70,00g. Pentru solubilizarea celor 0,10g de teobromină sunt necesare 1,60g tween-80 (9).

59. Rp/	Ulei volatil de chimion	XL pic.
	Ulei volatil de fenicul	XL pic.
	Ulei volatil de mentă	XL pic.
	Soluţie de tween-80 50%	15,00 g
	T-ră aromatică la	100,00 g

Preparare: se amestecă uleiurile volatile cu soluţia de polisorbat-80, apoi se adaugă treptat şi sub agitare t-ra aromatică (2).

Se păstrează în flacoane de sticlă brune, bine închise, la loc răcoros.

60.Rp/	Carbonat de calciu	7,27 g
	Acid fosforic (50% H_3PO_4)	14,24 g
	Acid clorhidric (25% HCl)	8,90g
	Apă distilată	23,00 g
	Sirop simplu	940,00 g
	Spirt de lămâie	10,00 g

Reţeta sus-menţionată poartă denumirea de „Sirop de clorhidrofosfat de calciu”. Reacţia care se produce între carbonatul de calciu şi acidul fosforic pune în libertate fosfatul dicalcic cu rol neurotonic.

Preparare: se toarnă acidul fosforic peste carbonatul de calciu amestecat cu apă şi se lasă în contact până se termină reacţia. Se adaugă acidul clorhidric şi se amestecă; se filtrează, apoi se adaugă siropul simplu în care s-a pus spirtul de lămâie. Spirtul de lămâie este obţinut din dizolvarea a 1,00g ulei volatil de lămâie cu 99,00g alcool diluat. Preparatul are un aspect puţin opalescent, cu gust acid (1).

61. Rp/	Carbonat de calciu precipitat	10,00 g
	Acid fosforic diluat (10% H_3PO_4)	100,00 g
	Acid lactic	24,00 g
	Zahăr	520,00 g
	Apă de flori de portocal	50,00 g
	Glicerină	50,00 g
	Apă distilată la	1000,00 g

Preparatul poartă denumirea de „Sirop de lactofosfat de calciu”.

Preparare: se încălzeşte pe baia de apă carbonatul de calciu cu acidul lactic şi cu 250,00g apă până nu se mai degajă dioxid de carbon (CO_2). După răcirea completă, se înlociueşte apa evaporată şi se toarnă, amestecând cu grijă, acidul fosforic diluat. Se adaugă zahărul, se dizolvă la temperatura camerei şi se filtrează. La urmă se toarnă glicerina, apa de flori de portocal şi se completează cu apă la 1000g. Apa de flori de portocal se poate înlocui cu alt aromatizant sau se foloseşte siropul de coji de portocale.

Se obţine un preparat incolor, cu gust acru-dulce şi miros de portocale. Se va conserva în flacoane de culoare brună, la loc răcoros, în absenţa luminii. Are acţiune neurotonică (1).

III.1.11.2. SOLUŢII MEDICAMENTOASE DE UZ EXTERN

III.1.11.2.1. Preparate destinate aplicării pe tegumente şi mucoase

62. Rp/	Azotat de argint	3,00 g
	Sulfat de cupru	3,00 g
	Acid citric	4,00 g
	Soluţie hidroxid de amoniu 10%	30,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

În acest amestec sulfatul de cupru ($CuSO_4.5H_2O$) în soluţie reacţionează cu amoniacul, colorând soluţia în albastru intens.

Culoarea se datorează ionului tetraaminocupric stabil, solubil în apă.

Azotatul de argint în prezenţa amoniacului formează un complex solubil, incolor, de forma $[Ag(NH_3)_2]OH$. Acidul citric reacţionează cu azotatul de argint, cu reducerea argintului la argint metalic. În cazul de faţă, precipitatul care se formează între acidul citric şi azotatul de argint este evitat de prezenţa în sistem a hidroxidului de amoniu.

Preparare: sulfatul de cupru se dizolvă în 50,00 g apă şi se adaugă soluţia de hidroxid de amoniu; în 20,00g apă se dizolvă azotatul de argint, iar în restul de apă se dizolvă la cald acidul citric. Peste prima soluţie se adaugă soluţia de azotat de argint şi apoi soluţia de acid citric. Se obţine o soluţie limpede (21).

63.Rp/	Mentol	1,50 g
	Camfor	1,00 g
	Fenol	1,00 g
	Alcool	10,00 g
	Apă distilată	100,00 g

La preparare, din soluţia hidroalcoolică, separă un strat uleios la suprafaţa lichidului, care se dispersează prin agitare. Separarea se datorează faptului că mentolul, camfora şi fenolul formează un amestec ternar lichid, insolubil în apă. Deşi fenolul este solubil în apă (1:15), el se combină cu cele două componente, aşa încât mentolul şi camfora nu se depun sub formă de precipitate. În aceste condiţii, reţeta se poate

realiza în două variante: fie sub formă de emulsie, sau sub formă de soluţie prin creşterea concentraţiei alcoolice.

Dacă se prepară sub formă de emulsie se procedează astfel:

1 - amestecul lichefiat de camfor, fenol mentol, se triturează la mojar cu mucilagiu de alcool polivinilic, se adaugă 10g apă, se omogenizează, se aduce alcoolul, şi sub triturare, restul de apă pentru 100,00g. Se obţine o soluţie stabilă, care la diluare cu apă nu separă.

Mucilagul de alcool polivinilic se prepară în concentraţie 10% cu apă caldă.

2 - dacă în farmacie se găseşte tween-80, se dizolvă componentele în alcoolul prescris, se adaugă 10,00g tween-80 şi se amestecă; se adaugă treptat şi sub agitare, în apă încălzită la 70^0C. Preparatul obţinut nu se tulbură şi nu separă la diluare cu apă(32).

64.Rp/	Hidrochinonă	2,00 g
	Acid fosforic	2,00 g
	Spirt camforat	50,00 g
	Apă distilată	50,00 g

În acestă reţetă, camforul din soluţia alcoolică de camfor precipită la diluare cu cantitatea de apă prescrisă. Limita de solubilitate a camforului în acest amestec este la cca. 55^c alcool. Pentru preparare se măreşte concentraţia alcoolică, înlocuind 25,00g apă cu 25,00g alcool (21).

65.Rp/	Camfor	2,50 g
	Acid salicilic	2,00 g
	Hidrochinonă	2,00 g
	Rezorcină	2,00 g
	Alcool	10,00 g
	Glicerină	10,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

La amestecarea soluţiei alcoolice în care s-au dizolvat substanţele cu apa prescrisă, precipită camfora şi acidul salicilic. Acest inconvenient se poate înlătura folosind ca vehicul alcool de 50^c; deoarece preparatul se foloseşte în cosmetică, este benefică acţiunea antiseptică a alcoolului alături de restul componentelor reţetei.

O altă rezolvare ar fi prin dizolvarea camforei în polisorbat-80, prepararea făcându-se astfel: se dizolvă acidul salicilic în 10ml alcool;

în paralel se dizolvă 1g acid boric la cald în 5ml de apă; cele două soluţii se amestecă şi se încălzesc la fierbere (3 minute). Separat se dizolvă camfora în 10g tween-80, se adaugă glicerina prescrisă şi se amestecă cu prima soluţie încălzită la 60^0C, turnând soluţia de tween-80 în soluţia apoasă caldă. Soluţia obţinută se adaugă în mici porţiuni, sub agitare energică, în 150g apă încălzită la 60^0C. În restul de apă se dizolvă hidrochinona şi rezorcina, apoi se amestecă cu prima soluţie. Se obţine o soluţie clară, care se va condiţiona în flacoane brune (32).

66.Rp/	Camfora	2,00 g
	Apă distilată	100,00 g

Reţeta se prepară prin suspendarea camforei cu 2ml tinctură benzoe, deoarece este insolubilă în apă.

67.Rp/	Mentol	2,00 g
	Eucaliptol	6,00 g
	Cloroform	15,00 g
	Tinctură de iod la	100,00 g

Substanţele din acest amestec sunt compatibile. Problema care apare este datorată concentraţiei alcoolice a tincturii de iod care nu conferă stabilitate amestecului ternar: mentol, eucaliptol, cloroform, soluţia separând în două straturi.
Nemiscibilitatea celor două faze se evită folosind un alcool mai concentrat. Se calculează cantitatea de iod şi de iodură de potasiu din cele 77g tinctură de iod şi se prepară o soluţie cu alcool 80^c.

Nu se va folosi tinctura de iod concentrată (23,7 g), care are un procent mai mic de iodură de potasiu (47).

68.Rp/	Rivanol	0,50 g
	T-ră de iod	10,00 g
	Apă distilată la	250,00 g

În acest preparat apare un precipitat abundent de rivanol (lactat de etacridină) datorită prezenţei iodului şi iodurii de potasiu din soluţia alcoolică de iod-iodurat. Asocierea rivanolului în soluţie cu alte substanţe, mai ales anorganice, este contraindicată atât din cauza schimbărilor de culoare care au loc în urma hidrolizei acide sau alcaline a sărurilor, cât şi a precipitatelor care apar. Rivanolul în soluţie se

comportă ca un colorant acid, care poate fi influenţat de prezenţa altor substanţe. În prezenţa iodului, coloraţia galbenă a rivanolului trece în verde-albastru, iar în prezenţa iodurii de potasiu se favorizează precipitarea.

Prepararea soluţiei se va face numai cu rivanol, tinctura iod eliberându-se separat (21).

69.Rp/	Rivanol	0,60 g
	Acid salicilic	1,50 g
	Rezorcină	1,50 g
	Alcool 80^0	60,00 g

În alcool concentrat incompatibilitatea rivanol-acid salicilic nu apare, nici la concentraţii mai mari de rivanol.

În vehicul hidroalcoolic, apare un precipitat galben, care se redizolvă la adăugare de acid boric.

Preparare: se prepară „ex tempore" alcoolul de 80^c; în apa necesară preparării alcoolului de 80^c se dizolvă la cald 0,30g acid boric, apoi rivanolul; În cantitatea de alcool de 95^c se dizolvă acidul salicilic şi rezorcina. Peste soluţia alcoolică se aduce soluţia de rivanol. Acidul boric se poate adăuga şi ulterior; pentru 1g rivanol sunt necesare 0,30-0,50g acid boric. Cantitatea necesară de acid boric a fost determinată experimental; aceasta depăşeşte concentraţia de 4%, fapt care impune ca produsul să fie menţinut la temperaturi de peste 20^0C. Preparatele sunt fotosensibile.

Sunt variante ale acestei prescripţii, unde alături de alcool de 80^0 este prescris eter; precipitarea a avut loc şi în prezenţa eterului, de altfel rivanolul nu este solubil în eter (14).

70.Rp/	Guaiacol	5,00 g
	Timol	5,00 g
	T-ră de iod	100,00 g

Guaiacolul şi timolul formează un amestec lichid care separă la diluarea cu tinctura de iod. Acestea nu sunt stabile în prezenţa alcoolului de 50^C din tinctura de iod. Pentru a evita această incompatibilitate se va folosi alcool de 70^C.

71.Rp/		**I**	**II**	**III**	**IV**
	Iod	1 g	1 g	1 g	1 g
	Acid salicilic	2 g	2 g	2 g	2 g
	Benzoat de sodiu	--	4 g	--	4 g
	Mentol	1 g	1 g	--	--
	Acid benzoic	4 g	--	4 g	--
	Rezorcină	2 g	2 g	--	--
	Alcool 70^0	100 g	--	--	100 g
	Alcool	--	100 g	100 g	--

Această reţetă apare foarte des prescrisă în tratamentul afecţiunilor dermatologice. Modalităţile de preparare depind de natura vehiculului.

Când în formulă este prescris ca vehicul alcool de 95^c şi reţeta conţine şi benzoat de sodiu, insolubil în alcool, tehnica de preparare va consta fie în înlocuirea acestuia cu acid benzoic sau folosirea ca vehicul a alcoolului de 70^c (în apa necesară preparării alcoolului de 70^c se va dizolva benzoatul de sodiu).

Din punct de vedere terapeutic, prezenţa benzoatului de sodiu nu are nici o justificare. Înlocuirea cu acid benzoic este raţională, mai ales când este alături de acidul salicilic şi rezorcină, toate cu acţiune keratolitică şi antimicotică. Aceasta este acţiunea de ansamblu a acestor tipuri de formule.

Când reţeta este preparată cu alcool de 96^c, soluţia este colorată în brun, iar cu alcool de 70^c soluţia se decolorează până la galben-verzui; dacă reţeta conţine şi rezorcină, coloraţia trece de la galben-verzui la violaceu, la preparare cu alcool de 70^c. În cazul în care nu se înlocuieşte benzoatul de sodiu şi vehiculul este alcoolul de 70^c, pentru a se evita decolorarea preparatului se va adăuga o cantitate de iodură de potasiu, egală cu cantitatea de iod prescris.

Este recomandabil a se lucra cu alcool de 70^c , dat fiind destinaţia terapeutică a preparatului şi acţiunea antimicrobiană crescută a alcoolului de 70^c în comparaţie cu alcoolul de 96^c.

Pentru toate variantele se recomandă următorul mod de lucru: toate componentele cu excepţia benzoatului de sodiu se dizolvă în 67,50g alcool de 95^c; benzoatul de sodiu şi 1,00g iodură de potasiu se dizolvă în 32,50g apă. Soluţia alcoolică se adaugă treptat peste soluţia apoasă, agitând după fiecare adăugare. Se obţine o soluţie limpede, brună, care este stabilă (32).

72.Rp/	Acid salicilic	1,00 g
	Soluţie Lugol	100,00 g

Acidul salicilic nu se dizolvă în soluţia apoasă de iod-iodurat. Solubilitatea acidului salicilic în apă este de 0,20%. Prepararea se face fie dizolvând acidul salicilic în 100g soluţie alcoolică de iod-iodurat (t-ră de iod), care are aceeaşi concentraţie ca şi soluţia Lugol, fie dizolvând iodul şi iodura de potasiu corespunzătoare celor 100g soluţie Lugol în 50g apă, iar restul de apă se înlocuieşte cu alcool în care se va dizolva acidul salicilic (21).

73.Rp/	T-ră de benzoe	4,00 g
	Glicerină	20,00 g
	Apă de roze la	100,00 g

Prin amestecarea componentelor acestei reţete rezultă un lichid lăptos (opac), folosit în scop cosmetic.

Pentru obţinerea unei dispersii stabile se procedează în felul următor: se amestecă 10g glicerină şi 10g alcool cu cantitatea de tinctură de benzoe şi se adaugă picătură cu picătură, sub continuă agitare, peste 80g apă. Suspensia realizată este omogenă şi foarte stabilă.

Dacă se doreşte a se prelucra reţeta sub formă de dispersie moleculară, se lucrează în prezenţa de polisorbat-80.

În aceste condiţii tinctura se amestecă cu 10ml polisorbat-80 şi se adaugă pe rând şi sub agitare energică, peste amestecul de apă de trandafiri şi glicerină. Adăugarea unei noi porţiuni se face numai după ce amestecul s-a clarificat. Adăugarea unei cantităţi mari dintr-o dată duce la o soluţie tulbure care nu se mai clarifică prin agitare. Nu se vor folosi agenţi de suspendare.

În farmacie de obicei se prepară prin primul procedeu, glicerina prescrisă asigurând omogenizarea suspensiei (32).

74.Rp/	Eter	50,00 g
	Alcool	50,00 g
	Clorhidrat de pilocarpină	0,50 g
	Sulfat de chinină	1,00 g

La prepararea reţetei se pune problema solubilizării sulfatului de chinină în amestecul alcool-eter. Clorhidratul de policarpină este solubil în acest amestec.

Preparare: se acidulează mediul cu acid clorhidric diluat; în flaconul de expediţie se aduce chinina sulfurică, apoi se adaugă 0,50g acid clorhidric diluat şi după umectarea substanţei, se adaugă amestecul de eter-alcool. Se obţine o soluţie clară în care se dizolvă clorhidratul de policarpină.

O altă variantă constă în înlocuirea sulfatului de chinină cu clorhidratul de chinină, solubil. Se foloseşte ca tonic capilar.

75.Rp/	Clorhidrat de chinină	2,00 g
	Acid salicilic	2,00 g
	Camforă	1,00 g
	Rezorcină	1,00 g
	T-ră de ardei iute	5,00 g
	T-ră de cantarida	5,00 g
	Balsam de Peru	2,00 g
	Alcool diluat	150,00 g

Incompatibilitatea care survine la prepararea acestei prescripţii este modul de dispersare a balsamului de Peru.

O primă soluţie ar consta în înlocuirea vehicului, folosind alcool concentrat, iar pentru dispersarea balsamului de Peru se foloseşte uleiul de ricin.

Preparare: balsamul de Peru se amestecă cu 5,00g ulei de ricin; separat se dizolvă în 145g de alcool 95^{c} celelalte componente. Peste soluţia alcoolică se adaugă în mici porţiuni amestecul de balsam de Peru şi sub agitare.

Dacă medicul nu este de acord cu schimbarea vehicului, atunci balsamul de Peru se va dispersa în soluţia alcoolică cu o cantitate egală de saponine (tinctura de gipsofila).

Pe reţetă se va nota agentul de dispersie folosit. Pe eticheta flaconului de expediţie se va specifica menţiunea „A se agita înainte de administrare” (32).

76.Rp/	Acid salicilic	3,00 g
	Balsam de Peru	3,00 g
	Ulei de floarea soarelui	100,00 g

În această reţetă acidul salicilic se solubilizează în uleiul de floarea soarelui în raport de 1:80, iar în uleiul de ricin folosit la dispersarea balsamului de Tolu este solubil în proporţie de 10%. Balsamul de Peru este parţial solubil în uleiuri vegetale şi în timp separă un sediment insolubil; cu uleiul de ricin este miscibil în raport de 15% şi dă soluţii limpezi. În aceste condiţii, pentru prepararea reţetei se va înlocui în totalitate uleiul de floarea soarelui cu ulei de ricin.

Acidul salicilic se dizolvă prin uşoară încălzire în uleiul de ricin, apoi se adaugă balsamul de Peru şi se omogenizează (21).

77.Rp/	Clorhidrat de piridoxină	2,00 g
	Clorhidrat de chinină	2,00 g
	Acid salicilic	1,00 g
	T-ră de ardei iute	15,00 g
	T-ră de jaborand	15,00 g
	Alcool de 70^{c}	100,00 g

În această prescripţie reacţia care are loc constă în precipitarea taninurilor din tinctura de jaborand cu clorhidratul de chinină, formându-se tanat de chinină. Celelalte componente sunt solubile şi stabile în vehiculul prescris. Tanatul de chinină se redizolvă prin acidulare cu câteva picături de soluţie de acid clorhidric 10%.

Soluţia obţinută este stabilă şi perfect clară (*).

III.1.11.2.2. Preparate destinate aplicării în cavitatea bucală

78.Rp/	Anestezină	3,00 g
	Tetraborat de sodiu	3,00 g
	Glicerină	50,00 g

Anestezina este insolubilă în glicerină; aciditatea care rezultă din dizolvarea tetraboratului de sodiu nu este suficientă pentru solubilizarea anestezinei. Dacă vom înlocui tetraboratul de sodiu cu acidul boric tot nu vom reuşi să dizolvăm anestezina, şi nici solubilizarea anestezinei cu acid clorhidric sau citric nu ar conduce la un preparat corespunzător.

Anestezina este solubilă în alcool 1:6 şi 1:20 într-un amestec egal de alcool şi glicerină. Luând în considerare aceste aspecte, se poate folosi această cale de solubilizare a anestezinei.

Preparare: se dizolvă tetraboratul de sodiu în 30,00g glicerină la cald; în 20,00g alcool se dizolvă anestezina şi se adaugă în soluţia gliceroborică în momentul în care aceasta este rece. Cele 20,00g alcool se scad din cantitatea de glicerină.

Când în prescripţie se adaugă monohidrogencarbonat de sodiu pentru a neutraliza aciditatea acidului gliceroboric, se procedează astfel: - se dizolvă boraxul în 25,00g glicerină la cald, şi se introduce treptat o cantitate de 1,50g monohidrogencarbonat de sodiu. După răcirea soluţiei se adaugă anestezina dizolvată în 25,00g alcool (32).

79.Rp/	Apă oxigenată	50,00 g
	Soluţie de borax 3%	50,00 g
	Anestezină	0,50 g
	Alcool	10,00 g

Inconvenientul de preparare a acestei prescripţii este dat de insolubilitatea anestezinei, pe de o parte, şi de faptul că apa oxigenată se descompune foarte uşor în mediul alcalin creat de soluţia de borax.

Preparare: se înlocuieşte soluţia de borax cu acid boric conform calculului stoechiometric, şi se evită prin aceasta alcalinitatea mediului conferind stabilitate apei oxigenate; se solubilizează anestezina în cele 10,00g alcool şi 95,00g apă în prezenţă de acid clorhidric diluat (25 picături), se adaugă acidul boric, şi la sfârşit 5,00g perhidrol în locul celor 50,0g apă oxigenată (21).

80.Rp/	Anestezină	0,35 g
	Soluţie de borax 3%	75,00 g
	Apă oxigenată	75,00 g

Această reţetă este o variantă a celor două prescripţii de mai sus; ca tehnică de lucru se procedează în felul următor:

Formula nr. 1		**Formula nr. 2**	
Anestezină	0,35 g	Anestezină	0,35 g
Glicerină	19,00 g	Soluţie borax 3%	75,00 g
Alcool	38,00 g	Apă de mentă	62,50 g
Apă distilată	11,50 g	Perhidrol	7,50 g
Perhidrol	7,50 g	Tween-80	2,00 g
Soluţie borax 3%	75,00 g	Alcool	2,00 g

În prima formulă, anestezina s-a dizolvat în amestecul format din alcool -glicerină-soluţie de borax; cantitatea de apă din apa oxigenată a fost înlocuită cu amestecul alcătuit din 19,00g glicerină, 38,00g alcool şi 11,50g apă distilată. După ce s-a dizolvat anestezina, s-a adăugat perhidrolul (7,50g care corespund celor 75,00g apă oxigenată) şi s-a completat cu apă la 150,00g.

Prin această metodă se obţine o soluţie cu un pH aproximativ 7, convenabil din punct de vedere terapeutic.

În formula nr.2, la dizolvarea anestezinei participă şi un tensid alături de alcool. În amestecul format din alcool, tween-80 şi soluţia de borax încălzită la 60^0C se dizolvă anestezina; se răceşte soluţia, se adaugă apa de mentă şi cele 7,50g de perhidrol.

Se obţine o soluţie cu un pH cuprins între 8,5-9.

Preparatul obţinut prin aceste două metode este stabil 5 zile, după care anestezina se oxidează şi de asemenea se descompune apa oxigenată ca urmare a mediului alcalin. În intervalul de 5 zile preparatul este consumat, având indicaţia de a se folosi o lingură la un pahar de apă pentru gargară de 2-3 ori pe zi.

Se mai poate folosi şi o a treia variantă, constând în înlocuirea totală a apei oxigenate cu glicerina şi dizolvarea la cald a anestezinei în aceasta. Pentru un efect terapeutic mai bun se preferă cele două formule prezentate. În formula a doua s-a lucrat cu apă de mentă pentru a conferi preparatului un gust mai plăcut. Folosirea tween-ului pentru solubilizarea anestezinei imprimă preparatului un gust şi miros mai puţin plăcut (*).

81.Rp/	Anestezină	5,00 g
	Bromură de sodiu	5,00 g
	Benzoat de sodiu	5,00 g
	Spirt de mentă	10,00 g
	Glicerină	150,00 g

În acest amestec ca şi în cele anterioare, inconvenientul creat se datorează insolubilităţii anestezinei; pentru solubilizarea acesteia, se înlocuiesc 20,00g de glicerină cu alcool, şi împreună cu 10,00g spirt de mentă constituie cantitatea necesară de alcool pentru dizolvarea celor 5,00g anestezină.

Bromura de sodiu şi benzoatul de sodiu de dizolvă în 130,00g glicerină, la cald. După răcire, se adaugă în porţiuni mici peste soluţia

alcoolică de anestezină. Se obţine o soluţie clară, cu miros de mentă, stabilă pe toată durata de administrare (*).

82.Rp/	Rezorcină	5,00 g
	Benzoat de sodiu	5,00 g
	Bromură de sodiu	4,00 g
	Fenazonă	4,00 g
	Glicerină	50,00 g
	Apă distilată	250,00 g

Rezorcina în soluţie apoasă crează un pH uşor acid (pH=6), care este nefavorabil benzoatului de sodiu, precipitând sub formă de acid benzoic. Precipitarea se evită prin neutralizarea soluţiei; pH-ul nu trebuie să depăşească pragul de neutralitate, pentru că rezorcina în mediul alcalin se oxidează şi colorează preparatul în roz. Neutralizarea se face în prezenţa hârtiei de turnesol folosind aproximativ 5 picături de hidroxid de amoniu 10% (32).

Preparare: rezorcina se dizolvă în cantitatea de apă prescrisă; se neutralizează soluţia; se dizolvă apoi în această soluţie benzoatul de sodiu, iar la sfârşit se adaugă glicerina (2).

83.Rp/	Benzoat de sodiu	3,00 g
	Iodură de potasiu	3,00 g
	Fenazonă	3,00 g
	Spirt de mentă 1%	40,00 g
	Glicerină	100,00 g

Reţeta se prepară în modul următor: în prima etapă se dizolvă fenazona în spirtul de mentă (se poate folosi alcool mentolat 1% preparat în alcool de 90^0); separat se dizolvă iodura de potasiu şi benzoatul de sodiu în 80,00g glicerină prin uşoară încălzire (50^0C). Se amestecă soluţiile în flaconul de expediţie, care va fi de culoare brună. Preparatul se va păstra la loc ferit de lumină (12).

84.Rp/	Clorură de zinc	2,00 g
	T**-**ră de iod	10,00 g
	T-ră de ratania	10,00 g
	Glicerină	10,00 g

Iodul în prezenţa taninurilor din tinctura de ratania acţionează ca un oxidant şi este redus la acid iodhidric, iar taninurile se oxidează dând produse de descompunere prin ruperea moleculelor. Prezenţa glicerinei în preparat previne precipitarea care ar avea loc la amestecarea tincturilor (12).

85.Rp/	T-ră de ratania	60,00 g
	Ulei volatil de anason	3,00 g
	Ulei volatil de mentă	6,00 g
	Sol.clorură de zinc 20%	80,00 g
	Salicilat de fenil	8,00 g
	Perhidrol	8,00 g
	Alcool de 95^c	250,00 g

Reţeta aceasta este formula preparatului de industrie „Ossidenta", apă de gură.

Preparare: în 200g alcool concentrat se dizolvă salicilatul de fenil; uleiurile volatile se dizolvă în restul de 50,00g alcool şi se reunesc soluţiile alcoolice. În soluţia alcoolică se adaugă t-ra de ratania, apoi soluţia de clorură de zinc în care s-au dizolvat 2,00g de acid citric pentru a preveni precipitarea taninurilor din t-ra de ratania.
La sfâşit se aduce perhidrolul. Rezultă o soluţie limpede, stabilă de culoare brun-roşcată. Dacă în farmacie lipseşte t-ra de ratania se poate folosi t-ra de cerenţel (Geum urbanum).

86.Rp/	T-ra de ratania	20,00 g
	Glicerină	20,00 g
	Ulei volatil de mentă	1,00 g
	Apă oxigenată	60,00 g

Apa oxigenată prin descompunere pune în libertate oxigen care oxidează taninurile din t-ra de ratania, glicerina precum şi uleiul de mentă. Amestecul se colorează intens. Pentru a obţine un preparat stabil chimic, apa oxigenată se va prelucra separat (12).

III.1.11.2.3. Preparate destinate aplicării intraoculare

87.Rp/	Sulfat de zinc	0,20 g
	Tetraborat de sodiu	0,20 g
	Apă distilată la	10,00 g

La prepararea acestei reţete soluţia obţinută se tulbură, datorită hidrolizei sulfatului de zinc şi a reacţiei acestuia cu tetraboratul de sodiu. Produsul de reacţie care imprimă aspectul tulbure al soluţiei este metaboratul de zinc, $Zn(BO_2)_2$, greu solubil. Asocierea sulfatului de zinc cu boraxul s-a făcut cu scopul pe de o parte de a tampona aciditatea sulfatului de zinc, iar pe de altă parte de a realiza o soluţie izotonică. Incompatibilitatea creată se rezolvă prin înlocuirea boraxului cu acid boric (0,10g). Prin acest procedeu se obţine o soluţie limpede şi cu o stabilitate bună pe durata administrării (21).

88.Rp/	Sulfat de zinc	0,05 g
	Riboflavină	0,01 g
	Soluţie de xilină 2%	2 ml
	Apă distilată la	10 ml

În soluţie apoasă sulfatul de zinc hidrolizează, conferind soluţiei un pH acid (4,5); sulfatul de zinc reacţionează cu fosfatul de sodiu din tamponul soluţiei injectabile de riboflavină, cu formare de fosfat de zinc sub formă de precipitat. Apariţia precipitatului se evită tamponând soluţia cu acetat de sodiu până la pH=7.

Soluţia de sulfat de zinc ($ZnSO_4.7H_2O$) este izoosmotică cu serul la o concentraţie de 7,65%. Dacă se foloseşte $ZnSO_4 .2H_2O$, soluţia izoosmotică se prepară cu 5,28% sulfat de zinc cristalizat cu două molecule de apă Pentru preparare se va folosi soluţia de xilină 2% din fiole. În colirele multidoză se va adăuga conservant (21).

89.Rp/	Azotat de argint	0,20 g
	Albastru de metilen	0,20 g
	Apă distilată	30,00 g

Albastru de metilen conţine în formula sa un ion de clor; pH-ul soluţiei 1% este de 3,7. Ionul clor reacţionează cu azotatul de argint şi formează clorura de argint (AgCl) greu solubilă. Deoarece fiecare component este important în soluţie şi nu se poate înlocui, atunci se va calcula conform reacţiei care are loc între azotatul de argint şi albastru de metilen, cantitatea consumată de azotat de argint şi se va lua un exces de azotat de argint care să compenseze cantitatea pierdută prin precipitare.

În reţeta de faţă în care cele două substanţe sunt luate în cantităţi egale din calculul stoechiometric rezultă că 0,20g albastru de

metilen vor reacţiona cu 0,091g azotat de argint. Luând în lucru 0,29g azotat de argint şi 0,20g albastru de metilen, după ce precipitarea a avut loc, în soluţie mai rămân 0,20g azotat de argint, precum şi cantitatea corespunzătoare de albastru de metilen sub formă de azotat. Ţinând cont că soluţia se va filtra pentru îndepărtarea precipitatului, pentru a nu avea pierderi în cantitatea de principii active, se recomandă ca acestea să se ia în plus cu 10%.

Preparare: 0,22g albastru de metilen şi 0,32g azotat de argint se dizolvă în apă (33ml) încălzită la 70^0C, se răceşte repede şi se filtrează pe un filtru dens, mic, colectând 30g soluţie (21).

90.Rp/	Rezorcină	1,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Soluţia oftalmică preparată prin dizolvarea rezorcinei în apă aşa cum este prescrisă nu este o soluţie izotonică; pentru izotonizare se vor folosi 1,30g acid boric conform F.R. ed. a-X-a şi se va adăuga soluţie de Fenosept 2% ca stabilizant microbiologic. Soluţia va avea un pH=5,5-5,7, favorabil stabilităţii rezorcinei.

Rezorcina se poate asocia în soluţii oftalmice şi cu alte substanţe: adrenalină, efedrină, novocaină, hidrocortizon, xilină, substanţe care se solubilizează şi sunt stabile în mediu acid. Se va conserva în absenţa luminii în flacoane brune (*).

91.Rp/	Cloramfenicol	0,25 g
	Riboflavină	0,10 g
	Glucoză	50,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Colirul prescris se va folosi sub formă de băi oculare. Cloramfenicolul se dizolvă în apă prin intermediul tamponului acid boric (1,60g) – borax (0,50g) care imprimă soluţiei un pH=6,8-7,2. Alături de cloramfenicol este prescrisă riboflavina, stabilă la un pH=5,5-7,2; se va folosi pentru prepararea colirului soluţia injectabilă de vitamina B_2, stabilizată cu tampon fosfat. Este preferabil a folosi glucoza „pro injectione”, fiind de puritate avansată (30).

92.Rp/	Sulfat de neomicină	0,50 g
	Apă distilată la	50,00 g

Sulfatul de neomicină este solubil în apă, dând soluţii stabile timp de cel puţin 15 zile, chiar la temperatura obişnuită. Dacă soluţia este destinată a se aplica pe mucoase, se va izotoniza prin adăugare de 0,80g% clorură de sodiu; soluţia va avea un pH=6,9 – 7,0, la care neomicina are activitate maximă (32).

93.Rp/	Ampicilină	0,250 g
	Apă distilată	25,00 ml

În mod obişnuit colirul cu ampicilină se prepară în farmacie prin dizolvarea flaconului injectabil de ampicilină în soluţie izotonică de clorură de sodiu. Colirul astfel preparat, are un pH=9,5 şi o stabilitate la temperatura de 5^0C de cel mult 7 zile şi de 24 ore la temperatura de 25^0C. Prin conservarea soluţiei la 5^0C, pH-ul soluţiei scade la 9,2; prin conservare la 25^0C pH-ul scade la 8,5.

Activitatea maximă a ampicilinei este la pH=5,5 ; pentru a obţine acest pH optim de activitate se poate folosi un sistem tampon format din: fosfat disodic ($Na_2HPO_4.2H_2O$). Fosfatul disodic folosit se obţine din forma cristalizată cu $12H_2O$ menţinut la etuvă la 50^0 C până când nu mai pierde din greutate (aproximativ 6 ore) şi acid citric cristalizat cu $1H_2O$.

Soluţia tampon se prepară la modul următor:

I	Fosfat de sodiu $2H_2O$	3,5 g
	Clorură de sodiu	0,1 g
	Apă distilată la	100,00 ml
II	Acid citric $1H_2O$	2,10 g
	Soluţie fenosept 2Ғ‰	1,00 g
	Apă distilată la	100,00 ml

Acest tampon fosfat-citrat asigură soluţiei un pH=5,5. Din cele două soluţii se iau câte 15ml din soluţia nr. I şi 10ml din soluţia nr. II şi se amestecă. În acest amestec tampon se dizolvă ampicilina şi colirul obţinut este stabil la + 5^0C timp de cel puţin 7 zile. Stabilitatea colirului depinde şi de concentraţia în ampicilină; colirele mai concentrate se degradează mai repede.

Colirul de ampicilină 2% este stabil la 5^0C cel mult 3 zile (32).

94.Rp/	Hidrocortizon x25 mg fiole	II
	Apă distilată	8-20 ml

95.Rp./	Hidrocortizon x 25 mg fiole	II
	Ser fiziologic	4 ml

Prescripţia de mai sus în majoritatea cazurilor este preparată prin simpla dizolvare a suspensiei de hidrocortizon acetat cu apă, respectiv serul fiziologic.

În primul caz, diluţia este mare, ceea ce contravine faptului că preparatele oftalmice trebuie să aibă o concentraţie mare în substanţa activă din cauza slabei irigări a ochiului şi a timpului scurt de contact al medicamentului cu mucoasa oculară.

Hidrocortizonul este prescris sub formă de suspensie şi resorbţia este mai mică; pentru o resorbţie bună se vor utiliza formele solubile – succinatul de hidrocortizon şi de sodiu, iar colirul se va prepara cu ajutorul solventului pentru soluţiile oftalmice care îl izotonizează şi îi asigură şi stabilitatea microbiologică prin soluţia de fenosept pe care o conţine. În lipsa derivatului solubil se va utiliza suspensia diluată cu solvent oftalmic.

Nu se utilizează pentru solubilizare polisorbaţii, deoarece colirul preparat astfel este hipertonic şi iritant; nu se va utiliza nici soluţia în propilenglicol a succinatului de hidrocotrizon pentru că este iritantă şi la diluare cu apa precipită (32).

96.Rp/	Clorhidrat de pilocarpină	2,00 g
	Apă distilată la	100,00 ml

Preparând colirul aşa cum este prescris, s-a observat după un timp apariţia unui precipitat fin. După o utilizare îndelungată colirul cu clorhidrat de pilocarpină devine iritant pentru ochi. Prin folosirea unui tampon fosfat format din 0,46g $NaH_2PO_4.H_2O$ şi 0,88g $Na_2HPO_4.7H_2O$ se obţin soluţii neiritante pentru ochi, dar nu se evită formarea percipitatului.

Farmacopeea română ed. a-X-a prevede prepararea colirului cu azotat de pilocarpină 2% cu următoarea formulă:

Rp/	Azotat de pilocarpină	2,00 g
	Acid boric	1,50 g
	Tetraborat de sodiu	0,15 g
	Sol.fenosept 2‰	1,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Preparare: se prepară prin dizolvarea substanţelor în apă distilată proaspăt fiartă şi răcită, comform cerinţelor Farmacopeei române (31).

97.Rp/	Clorhidrat de etilmorfină (dionină)	0,20 g
	Apă distilată la	10,00 g

Soluţiile suprasaturate de dionină depun după un timp de 24 ore cristale de dionină. Farmacopeea română prevede solubilitatea în apă a dioninei în raport de 1:12, iar alte documente de 1:10. Colirul cu dionină se va prepara cu apă caldă, iar dacă la rece recristalizează se recomandă ca înainte de întrebuinţare flaconul să fie introdus în apă caldă pentru solubilizarea cristalelor. Se răceşte, şi apoi se administrează.

III. 1.11.2.4. Preparate destinate aplicării pe mucoasa nazală

98.Rp/	Acid boric	0,10 g
	Soluţie adrenalină 1‰	2,00 g
	Clorhidrat de procaină	0,20 g
	Mentol	0,10 g
	Apă distilată la	25,00 g

La prepararea acestei reţete unicul inconvenient constă în faptul că mentolul este insolubil.

Preparare: într-un mojar încălzit la 60^0C se triturează 2,00g mucilag de alcool polivinilic cu 0,10g mentol dizolvate într-o cantitate dublă de alcool (0,20g) până se dispersează complet. Mentolul având punctul de topire în jur de 44^0C, lucrându-se la o temperatură superioară, se comportă ca un lichid nemiscibil cu apa; acesta se dispersează complet în mucilagul de alcool polivinilic, sub formă de emulsie, care prin răcire recristalizează şi rămâne dispersat sub formă de suspensie.

Celelalte componente se dizolvă în apă, care se aduce în porţiuni peste mucilagul în care este dispersat mentolul (21).

99.Rp/	Soluţie de adrenalină 1‰	4,00 g
	Eucaliptol	0,05 g
	Mentol	0,10 g
	Perborat de sodiu	1,00 g
	Apă distilată la	50,00 g

Mentolul şi eucaliptolul nu sunt solubile; împreună formează un eutectic, care se poate dispersa în 10g mucilag de alcool polivinilic. Mediul acid creat de soluţia de adrenalină conduce la descompunerea perboratului de sodiu din care rezultă apa oxigenată; apa oxigenată rezultată oxidează şi inactivează adrenalina. Pentru a evita acest inconvenient se va înlocui soluţia de adrenalină cu clorhidrat de efedrină, după ce s-a obţinut acordul medicului. Perboratul de sodiu nu se va înlocui, deoarece are acţiune antiseptică. Efectuând aceste modificări de compoziţie a reţetei, tehnica de lucru nu mai ridică piedici în realizarea preparatului (21).

100.Rp/	Clorhidrat de efedrină	0,25 g
	Sulfat de atropină	0,01 g
	Mentol	0,10 g
	Glicerină	2,00 g
	Apă distilată la	25,00 g

Preparare: mentolul se dispersează cu 5g mucilag de alcool polivinilic, peste care se aduce soluţia în care sunt dizolvate restul componentelor. În formulă, prescrierea glicerinei nu este indicată luând în consideraţie locul de aplicabilitate al preparatului, aşa că se poate renunţa la glicerină, mai ales că se lucrează în prezenţă de mucilag şi se obţine o soluţie vâscoasă (21).

101.Rp/	Clorhidrat de efedrină	0,20 g
	Mentol	0,05 g
	Eucaliptol	0,05 g
	Anestezină	0,20 g
	Acid boric	0,20 g
	Apă distilată la	20,00 g

În cantitatea de apă prescrisă anestezina nu se solubilizează; pentru solubilizare se foloseşte acidul clorhidric 10% (5 picături) sau se poate înlocui cu avizul medicului cu alt anestezic. Mentolul şi

eucaliptolul se dispersează în 5g mucilag de alcool polivinilic; acidul boric se dizolvă la cald în apă şi se reunesc amestecurile (12).

102.Rp/	Sulfat de neomicină	0,10 g
	Hidrocortizon acetat x 25mg f	I
	Clorhidrat de efedrină sol. 5% f	I
	Mucilag de alcool polivinilic 1,4%	20,00 g
	Clorură de sodiu	0,18 g

La prepararea acestei reţete dacă se foloseşte hidrocortizonul acetat din fiole aşa cum este prescris, apar în soluţie flocoane ca urmare a reacţiei dintre efedrină şi carboximetilceluloza sodică din suspensia de hidrocortizon. Pentru prepararea reţetei se va folosi hidrocortizon acetat substanţă (0,025 g) care se va dispersa cu mucilagul de alcool polivinilic, iar restul componentelor se dizolvă în soluţia apoasă (*).

103.Rp/	Clorhidrat de efedrină	0,30 g
	Sulfat de neomicină	0,30 g
	Clorură de sodiu	0,27 g
	Acid ascorbic	1,00 g
	Sol. de adrenalină 1‰	XX pic.
	Mucilag de metilceluloză 0,5% la	30,00 g

Preparare: substanţele se pulverizează fin şi se dispersează în mucilagul de metilceluloză.

104.Rp/	Cloramfenicol hemisuccinat	0,50 g
	Clorhidrat de efedrină	0,25 g
	Hidrocortizon acetat	0,75 g
	Mucilag de alcool polivinilic 1,4% la	100,00 g

Preparare: substanţele fin pulverizate se dispersează în mucilagul de alcool polivinilic (*).

105.Rp/	Mentol	4,00 g
	Eucaliptol	20,00 g
	Gomenol	20,00 g
	Ulei de tim	5,00 g
	Terpineol	51,00 g

Amestecul de mai sus este o soluţie pentru inhalaţie. Preparatul se obţine prin amestecarea componentelor care sunt miscibile. Pentru inhalaţie se picură într-un vas cu apă fierbinte 15 – 20 picături la 1 litru de apă (24).

106.Rp/	Eucaliptol	0,0230 g
	Terpineol	0,0230 g
	Ulei de pin	0,0460 g
	Ulei de tim	0,0460 g
	Ulei de rozmarin	0,0460 g

Formula prezentată constituie doza pentru o capsulă (produsul se poate condiţiona sub formă de capsule gelatinoase); conţinutul dintr-o capsulă se aplică pe un tifon sau se introduce în apă fierbinte iar vaporii care se degajă se inhalează (24).

107.Rp/	Ulei de bergamot	3,50 g
	Mentol	1,00 g
	Polisorbat – 80	5,00 g
	Alcool	5,00 g
	Tetraborat de sodiu	3,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Se dizolvă mentolul în amestecul de alcool şi polisorbat-80, se adaugă uleiul de bergamot şi apoi treptat şi sub agitare, soluţia apoasă de tetraborat de sodiu încălzită la 50 – 60^0C. Se obţine o soluţie limpede sau slab opalescentă, cu miros de uleiuri volatile şi mentol (23).

III.1.11.2.5. Preparate destinate aplicării intraauriculare

108.Rp/	Cloramfenicol	1,00 g
	Glicerină	10,00 g
	Apă distilată la	30,00 g

Cloramfenicolul în cantitatea prescrisă nu se dizolvă, se aglomerează, făcând dificilă instilarea amestecului în ureche. Pentru dizolvarea cloramfenicolului se foloseşte propilenglicolul. Reţeta de mai sus va fi astfel:

Cloramfenicol		5,00 g
Propilenglicol	la	100,00 g

Cloramfenicolul se dizolvă în propilenglicol într-o concentraţie suficient de mare, dând soluţii clare şi uşor de administrat (7,20).

109.Rp/	Clorhidrat de tetraciclină	0,50 g
	Anestezină	0,30 g
	Propilenglicol	15,00 g

Tetraciclinele sunt stabile faţă de propilenglicol şi polietilenglicol. Propilengicolul folosit drept solvent are calităţi higroscopice şi tensioactive; este un bun analgezic, calmând durerile în otite externe şi medii, iar slaba tensiune superficială contribuie la mărirea dispersiei şi asigură prezenţa substanţei active în toate regiunile afectate (20).

110.Rp/	Cloramfenicol	1,00 g
	Alcool	5,00 g
	Apă distilată	35,00 g
	Hidrocortizon x 25 mg fiole	II

Preparare: Cloramfenicolul se dizolvă prin agitare în 40,00g propilenglicol care echivalează cantitatea de apă şi alcool pe care le-a înlocuit. În soluţia obţinută se adaugă conţinutul celor două fiole de hidrocortizon (*).

111.Rp/	Cloramfenicol	1,00 g
	Streptomicină	1,00 g
	Acid boric	1,00 g
	Glicerină	5,00 g
	Apă distilată	20,00 g

Reţeta se poate prepara şi sub formă de suspensie, dar este mai puţin indicată folosirea suspensiilor sub formă de instilaţii auriculare. Ca agent de suspendare se folosec 5,00g glicerolat de amidon, care se scad din cantitatea de apă. Deoarece aplicarea unei suspensii în conductul auricular nu este recomandată, prescripţia se prepară sub formă de soluţie, crescând cantitatea de glicerină la 20,00g.

Preparare: în 20,00g glicerină se dizolvă la cald acidul boric şi cloramfenicolul; în soluţia clară, răcită se adaugă streptomicina dizolvată în 5,00g apă. Se obţine o soluţie clară, stabilă în timp (32).

112.Rp/	Anestezină	3,00 g
	Tetraborat de sodiu	3,00 g
	Glicerină	44,00 g

Anestezina se dizolvă în 18,00g alcool care se vor scade din cantitatea de glicerină, iar în restul de glicerină se va dizolva la cald tetraboratul de sodiu şi se vor reuni soluţiile (21).

113.Rp/	Dexametazonă	0,10 g
	Sulfat de neomicină	0,10 g
	Cloramfenicol	2,00 g
	Clorhidrat de lidocainã	2,50 g
	Propilenglicol la	100,00 g

114.Rp/	Clorură de dequaliniu	0,50 g
	Clorhidrat de nafazolină	0,05 g
	Lidocainã	0,20 g
	Propilnglicol la	100,00 g

Propilenglicolul fiind prescris ca vehicul permite dizolvarea substanţelor fără dificlultate (*).

* * *

III.2. EMULSII FARMACEUTICE

F.R. ed. a- X-a defineşte emulsiile ca fiind „preparate lichide mai mult sau mai puţin vâscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori şi destinate administrării interne sau externe".

La o emulsie distingem trei componente:

1) - lichidul dispersat, sau emulsionat sub formă de picături foarte fine, denumit şi faza dispersată, internă sau discontinuă;
2) - lichidul dispersant, mediul de dispersie, faza dispersantă, continuă sau externă;
3) - emulgatorul sau agentul emulsiv, care favorizează dispersarea fazei interne şi asigură stabilitatea emulsiei pe o perioadă de timp.

III.2.1. CLASIFICAREA EMULSIILOR

După modul de administrare emulsiile se clasifică astfel:

- emulsii pentru uz intern (U/A);
- emulsii pentru uz extern (U/A şi A/U);
- emulsii parenterale (U/A/U sau A/U/A, pentru injecţii intravenoase, emulsii polifazice) (2).

III.2.2. FACTORI CARE INFLUENŢEATĂ STABILITATEA EMULSIILOR

Emulsiile sunt sisteme instabile din punct de vedere termodinamic.

Factori care influenţează stabilitatea emulsiilor:

- densitatea fazelor;
- vâscozitatea mediului de dispersie;
- raportul de concentraţie a fazelor;
- diametrul particulelor fazei dispersate;
- tensiunea superficială (6).

III.2.2.1. Densitatea fazelor

Densitatea fazelor cu rol în stabilitatea emulsiilor este cuprinsă şi definită în relaţia lui Stokes:

$$v = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta} \qquad \text{în care:}$$

v= viteza de separare a picăturilor fazei dispersate, în cm.sec.$^{-1}$;
r= raza particulelor dispersate în cm;
d_1= densitatea fazei interne în g.cm^{-3};
d_2= densitatea fazei externe în g.cm^{-3};
g = forţa gravitaţională – 981 cm sec.$^{-2}$;
η = vâscozitatea fazei externe în P.

Aşa cum se constată din formulă, viteza de separare a fazelor unei emulsii este direct proporţională cu diferenţa de densitate a celor două lichide nemiscibile sau, stabilitatea unui sistem emulsionat este cu atât mai mare cu cât densitatea lichidului dispersat este mai apropiată sau egală cu densitatea fazelor externe.

Ca urmare a raportului dintre densitatea fazelor într-o emulsie există următoarele posibilităţi:

1) -când d_1 mai mare decât d_2 şi diferenţa este pozitivă;
2) -când d_1 este egal cu d_2 şi diferenţa este zero;
3) -când d_1 mai mic decât d_2 şi diferenţa este negativă.

În cazul 1, particulele dispersate nemiscibile sedimentează, în cazul 2, plutesc pe loc, în echilibru indiferent, în cazul 3, se ridică la suprafaţă. Semnul pozitiv, respectiv negativ al diferenţei densităţilor indică direcţia mişcărilor particulelor Apropierea sau egalizarea densităţilor celor două faze, poate constitui o cale pentru îmbunătăţirea stabilităţii emulsiilor (6).

III.2.2.2. Vâscozitatea mediului de dispersie

Din relaţia lui Stokes reiese că viteza de separare a fazelor unei emulsii este invers proporţională cu de 9 ori vâscozitatea mediului de dispersie exprimat în P (poise). Stabilitatea unei emulsii este direct proporţională cu vâscozitatea mediului; vâscozitatea reduce deplasarea şi mobilitatea particulelor.

În practică se folosesc agenţi de mărire a vâscozităţii emulsiilor în scopul stabilităţii acestora, în general polimeri naturali, sintetici sau semisintetici, ca atare sau sub formă de mucilagii.

III.2.2.3. Raportul de concentraţie a fazelor

O emulsie este cu atât mai stabilă cu cât cantitatea de substanţă dispersată faţă de mediul de dispersie este mai mică, cu cât raportul faza internă/fază externă este mai mic decât 1.

În emulsiile farmaceutice, raportul dintre concentraţia fazelor este diferit; aşa după cum urmează:

- la emulsiile uleioase, concentraţia fazei interne este de 10%;
- la emulsiile de ulei de parafină concentraţia fazei interne este de 28-50%;
- la emulsiile de ulei de ricin concentraţia fazei interne este de 30-40%;
- la emulsiile de ulei de peşte concentraţia fazei interne este de 40%;
- linimentul oleo-calcar are concentraţia fazei interne de 50%;
- linimentul amoniacal are concentraţia fazei interne de 75%;

În cazul unor preparate dermice, unguente-emulsii, concentraţia fazei
dispersate poate atinge 95% (6).

III.2.3. EMULGATORI

Emulgatorul constituie un element principal al unui sistem emulsionat, componentul care asigură stabilitatea emulsiilor.

Emulgatorii acţionează pe două căi:

1) prin scăderea tensiunii interfaciale – favorizează divizarea, respectiv emulsionarea fazei interne;
2) prin interacţiunea cu mediul de dispersie – determină o creştere a vâscozităţii prin care se influenţează favorabil stabilirea sistemului.

Emulgatorii trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să fie activi în concentraţie mică;
- în cazul emulsiilor U/A, să emulsioneze faza uleioasă indiferent dacă este vorba de grăsimi, uleiuri naturale, uleiuri volatile etc.;

- să favorizeze obţinerea de emulsii cu grad de dispersie avansat, indiferent de tehnica de emulsionare, manuală sau mecanică;
- să confere fazei externe o vâscozitate corespunzătoare care să împiedice cremarea sau dezemulsionarea (spargerea emulsiei) în cele două faze;
- să fie stabil faţă de acţiunea unor agenţi exteriori, ca: lumina, temperatura, umiditatea;
- să fie conservabili;
- să nu facă posibilă inversarea fazelor; să nu aibă miros şi gust neplăcut;
- să fie economici (6).

III.2.4. PREPARAREA EMULSIILOR

Realizarea unei emulsii este condiţionată de existenţa unor emulgatori potriviţi, de metoda de lucru corespunzătoare şi de eficacitatea dispozitivului care dezvoltă acţiunea mecanică necesară emulsionării.

În practica farmaceutică, pentru cantităţi mici de emulsie, folosirea mojarului şi pistilului duce la rezultate satisfăcătoare. Prepararea la mojar nu poate fi făcută când emulgatorul nu dă soluţii vâscoase (soluţia de gelatină).

Prepararea tradiţională la mojar, a emulsiilor de tip U/A, se face cu gumă arabică şi se realizează prin două metode: metoda continentală (metoda gumei uscate) şi metoda engleză (metoda gumei umede).

III.2.4.1. Metoda gumei uscate

Prin această metodă se realizează iniţial o emulsie primară formată din: 4 părţi ulei fix, 2 părţi apă şi 1 parte gumă arabică. Această metodă poartă şi denumirea de „metoda 4-2-1”.

Pentru lucru se foloseşte un mojar cu fundul relativ plat şi pereţi poroşi aproape verticali. Mojarul trebuie să fie perfect uscat. Triturarea se face cu pistilul, cu baza plată pentru a asigura un contact mai intim al componentelor şi o suprafaţă mai mare pentru forţele de forfecare.

Preparare: cele 4 părţi de ulei fix se amestecă cu 1 parte gumă arabică fin pulverizată. Amestecarea se face uşor, fără triturare viguroasă pentru a evita acoperirea intimă a particulelor de gumă cu

film de ulei, ceea ce întârzie apoi dizolvarea în apă. Se adaugă apoi dintr-o dată 2 părţi de apă şi se triturează energic circa 3 minute. O triturare corespunzătoare duce la obţinerea unei paste albe, vâscoase, uniforme, care constituie emulsia primară, când se aude un zgomot caracteristic. Dacă emulsia nu reuşeşte, amestecul este neomogen, perlat.

După obţinerea emulsiei primare se adaugă treptat şi sub agitare restul de apă sau de soluţie apoasă (2,6,22).

Raportul de 4:2:1 este valabil numai când se foloseşte ca emulgator guma arabică; pentru guma tragacanta raportul este de 40:20:1.

La prepararea emulsiilor cu:

- ulei de terebentină raportul este: 3:2:1 cu gumă arabică;
- ulei de parafină raportul este: 2:2:1 cu gumă arabică;
- uleiuri volatile raportul este: 30:20:1 cu gumă arabică şi 20:20:1 cu gumă tragacanta.

III.2.4.2. Metoda gumei umede

Metoda gumei umede porneşte de la o soluţie de gumă. Emulgatorii sunt întotdeauna folosiţi sub formă de mucilagiu de gumă arabică, de tragacanta, de agaragar, etc.

Proporţiile de ulei, apă şi gumă arabică sunt aceleaşi ca la metoda gumei uscate. Mai întâi se prepară un mucilag din gumă cu 2 părţi apă prin triturare. Se foloseşte guma arabică sub formă de granule sau pulverizată. Folosind gumă arabică granule se obţin mai uşor mucilagii omogene, care nu conţin grunji. Când se foloseşte gumă arabică pulbere, se recomandă umectarea gumei cu o cantitate mică de glicerină înainte de adăugarea apei. Cantitatea de gumă arabică este în exces pentru a asigura emulsionarea în condiţiile unei forţe de forfecare reduse. În afara unei cantităţi de gumă care este absorbită la interfaţă o bună parte este dispersată în faza apoasă căreia îi măreşte vâscozitatea.

Pentru obţinerea emulsiei primare se adaugă peste mucilag 4 părţi ulei în mici porţiuni triturând după fiecare adăugare. Se continuă apoi trituarea timp de cel puţin 5 minute pentru a asigura emulsionarea completă a uleiului, iar apoi se adaugă treptat restul de soluţie. Metoda este avantajoasă pentru emulsiile cu oleo-rezine, balsam copaiv, a căror emulsionare este mult mai dificilă prin metoda gumei uscate (2,22).

III.2.4.3. Metoda flaconului sau metoda borcanului

Se aplică emulsiilor de tip U/A, când faza internă este în cantitate mică, cum este cazul uleiurilor volatile şi produselor similare.

Uleiul împreună cu emulgatorul (de obicei gumă arabică) fin pulverizată se introduce într-un flacon sau borcan curat şi uscat. Peste amestecul omogen se adaugă dintr-o dată o cantitate de apă egală cu cantitatea de ulei şi se agită energic până la formarea emulsiei primare, care se diluează cu restul de apă agitând de fiecare dată. Agitarea nu trebuie să fie puternică sau de lungă durată deoarece se poate produce contopirea particulelor şi apoi separarea.

III.2.4.4. Metoda maionezei

Se aplică exclusiv pentru prepararea emulsiilor de tip U/A. Emulgatorul de obicei este un tensid; tensidul se dizolvă în apă şi apoi se adaugă gradat, puţin câte puţin şi sub agitare, uleiul.

Emulgatorul tensioactiv acţionează ca un coloid protector care formează o peliculă interfacială stabilă, care previne coalescenţa şi ca defloculant, reducând tensiunea de reunire a picăturilor de ulei (22).

III.2.4.5. Metoda seringii

Această metodă se aplică pentru prepararea cantităţilor mici de emulsie. Guma fin pulverizată se triturează cu uleiul şi se adaugă apa, apoi amestecul obţinut se aspiră într-o seringă, după care se împinge afară, repetând operaţia de 6-7 ori (2,22).

III.2.5. CONSERVAREA EMULSIILOR

În timpul conservării emulsiilor pot să apară modificări nedorite datorită invadării preparatelor cu microorganisme. Apariţia şi dezvoltarea microorganismelor se întâlneşte mai ales la emulsiile U/A fiind strâns legată de natura componentelor.

Unele bacterii descompun emulgatorii neionici şi mai ales cei naturali. Pentru a evita acest lucru este necesar a se adăuga în componenţa emulsiilor substanţe cu rol conservant şi antioxidant, dat fiind faptul că uleiurile sunt instabile în prezenţa factorilor de mediu şi se oxidează.

Moleculele substanţei conservante nu trebuie să reacţioneze cu componentele emulsiei.

Pentru a preveni autooxidarea uleiurilor se folosesc antioxidanţi: butilhidroxianisolul, butilhidroxitoluenul, tocoferolul, galaţii de alchil în concentraţie de 0,001-0,1% atât pentru emulsii de uz intern, cât şi pentru emulsii de uz extern.

Conservarea emulsiilor poate fi prelungită prin închiderea etanşă a flacoanelor şi păstrarea la loc răcoros.

Căldura poate determina trecerea parţială în soluţie a coloizilor hidrofili, reducerea vâscozităţii emulsiei sau accentuarea hidrolizei unor emulgatori.

Frigul şi mai ales congelarea provoacă ruperea filmului interfacial de emulgator şi desfacerea emulsiilor. Nu se conservă în frigider.

În farmacie emulsiile se prepară la nevoie.

Emulsiile se eliberează în flacoane mai mari decât conţinutul şi se va indica pe etichetă menţiunea „A se agita înainte de întrebuinţare".

III.2.6. EMULSII MEDICAMENTOASE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

III.2.6.1. Emulsii pentru uz intern

115.Rp/	Parafină lichidă	80,00 g
	Monostreat de polietilenglicol-400	7,00 g
	Benzoat de sodiu	0,20 g
	Apă distilată	100,00 g
	Sirop simplu	20,00 g
	Soluţie alcoolică de vanilină 10%	VI pic.

Preparare: se topeşte pe baia de apă monostearatul de polietilenglicol-400 în uleiul de parafină. Separat se dizolvă benzoatul de sodiu în apă la 60^0 C la care se adaugă siropul la aceeaşi temperatură. Se emulsionează faza uleioasă adăugată treptat în faza apoasă (nu invers pentru a evita formarea unei emulsii A/U), se agită continuu şi energic până la răcire. La sfârşit se adaugă aromatizantul şi se agită din nou. Pentru o bună stabilitate se repetă agitarea după 24 de ore de repaus (2,32).

116.Rp/	Parafină lichidă	28,00 g
	Glicerină	17,50 g
	Fenolftaleină	1,30 g
	Alcool polivinilic	1,50 g
	Vanilină	0,004 g
	Nipagin	0,10 g
	Apă distilată la	100,00 g

Emulsia de ulei de parafină se prescrie pentru acţiunea laxativă sau purgativă, când se asociază cu substanţe cu acţiune purgativă (fenoftaleina, oxid sau hidroxid de magneziu) (2,32).

117.Rp/	Ulei de ricin	30,00 g
	Sirop simplu	10,00 g
	Gumă arabică	6,00 g
	Ulei de mentă	III pic.
	Apă distilată la	100,00 g

În amestecul de mai sus, proporţia de gumă arabică este mai mică decât cea necesară obţinerii emulsiei primare conform metodei gumei uscate (mai puţin de jumătate), deoarece uleiul de ricin are o vâscozitate mai mare şi emulsia obţinută ar fi prea vâscoasă.

La preparare se va încălzi mojarul şi uleiul, uşurând tehnica de lucru. Guma arabică se triturează cu uleiul de ricin în care s-a dizolvat uleiul de mentă, apoi se adaugă cantitatea de apă necesară şi se continuă triturarea până la obţinerea emulsiei primare. Se diluează cu sirop şi apă, adăugate în mici porţiuni (2).

118.Rp/	Mentol	1,00 g
	Alcool	10,00 g
	Sulfat de atropină	0,004 g
	Clorhidrat de procaină	0,40 g
	Apă distilată	100,00 g

Mentolul, deşi solubilizat în alcool, la diluarea soluţiei cu apa prescrisă în reţetă, precipită şi separă la suprafaţă.

Reţeta se poate prepara ca emulsie sau sub formă de suspensie; prepararea sub formă de suspensie nu conduce la preparate stabile datorită densităţii specifice mici a mentolului (d=0,879).

Pentru a obţine un preparat omogen se pot folosi emulgatori ca: polisorbat-80 (3%) sau lecitină (1%). În acest scop, se dizolvă

mentolul în tween-80 sau lecitină şi se adaugă treptat, sub agitare, peste soluţia apoasă de procaină şi atropină .

Dacă în farmacie lipsesc lecitina şi tween-ul, reţeta se poate prepara astfel: se dizolvă mentolul în 5,00g ulei de floarea-soarelui; se realizează o emulsie primară cu gumă tragacanta 1%, umectată în prealabil în ulei şi se va proceda la preparare după metoda obişnuită de lucru. Prelucrarea substanţelor sub formă de emulsie este superioară suspensiei (32).

Reţeta se poate prepara şi sub formă de soluţie înlocuind mentolul şi apa, cu apă de mentă

119.Rp/	Infuzie de flori de tei	5/120,00 g
	Ulei de eucalipt	1,00 g
	Benzoat de sodiu	3,00 g
	Sirop de codeină	30,00 g

În acest amestec, uleiul de eucalipt este nemiscibil cu faza apoasă. Uleiurile volatile se emulsionează sub formă de emulsii U/A, după ce au fost diluate cu ulei de floarea-soarelui în proporţie de 1:9.

Preparare: 1,00g de ulei de eucalipt se diluează cu 9,00g ulei de floarea-soarelui, se triturează cu 5,00g gumă arabică şi cu 7,50g infuzie pentru a forma emulsia primară. Aceasta se diluează cu restul de infuzie în care s-a dizolvat benzoatul de sodiu.

120.Rp/	Untură de peşte	40,00 g
	Ulei de scorţişoară	0,01 g
	Gumă arabică desenzimată	1,00 g
	Tragacanta	1,00 g
	Zaharină sodică	0,01 g
	Galat de lauril	0,01 g
	Alcool etilic concentrat	1,00 g
	Glicerină	3,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Uleiul de peşte sau untura de peşte cu denumirea ştiinţifică oleum jecoris, sau oleum morrhuae se foloseşte pentru proprietăţile sale farmaceutice ca urmare a conţinutului bogat în vitaminele A şi D. Este folosit în special în pediatrie sub formă de emulsie.

Emulsia de ulei de peşte este oficinală în mai multe farmacopei europene, cu mici diferenţe de conţinut.

Preparare: guma arabică desenzimată se amestecă cu tragacanta şi glicerina, se omogenizează; peste amestec se adaugă treptat soluţia caldă de zaharină în apă şi se lasă în repaus cel puţin 3 ore. Uleiul de peşte se amestecă cu uleiul de scorţişoară şi se împarte în patru porţiuni. Fiecare porţiune se adaugă treptat sub agitare intensă peste primul amestec. La sfârşit se adaugă soluţia de galat de lauril în alcool etilic şi se amestecă.

Preparatul obţinut este o emulsie de tipul U/A, vâscoasă de culoare alb-gălbuie, cu miros şi gust specific de peşte corectat cu mirosul de scorţişoară.

Cantitatea preparată nu trebuie să depăşească necestitatea pe trei luni.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină, la rece, cu menţiunea pe etichetă „a se agita înainte de folosire" (2).

III.2.6.2 Emulsii pentru uz extern

121.Rp/	Ulei de terebentină	30,00 g
	Spirt camforat	150,00 g
	Apă distilata	20,00 g

Uleiul de terebentină, deşi solubil în alcool, totuşi cantitatea de alcool din spirtul camforat nu îl dizolvă în totalitate, iar cu faza apoasă este nemiscibil. Dacă se recurge la o soluţionare sub formă de dispersie moleculară ar trebui să se înlocuiască în totalitate solventul cu alcool concentrat; dar nu se urmăreşte acest lucru.

Din acest motiv se recurge la emulsionarea uleiului de terebentină în faza hidroalcoolică, în prezenţa a 10,00g săpun de potasiu. Emulsionarea se poate face într-o sticlă de capacitate mai mare. Emulsionarea este ajutată şi de alcool, astfel că se obţine o dispersie fină de ulei de terebentină parţial dizolvat (21).

122.Rp/	Salicilat de metil	20,00 g
	Cloroform	20,00 g
	Ulei de hiosciam	50,00 g
	Spirt camforat	50,00 g
	Ulei de rosmarin	5,00 g
	Ulei de tim	5,00 g

Alcoolul diluat din spirtul camforat se poate înlocui cu alcool concentrat în care sunt solubile toate componentele, dar nemiscibil cu uleiul de hiosciam. Prezenţa celorlalte componente favorizează totuşi o miscibilitate avansată. În aceste condiţii se vor dizolva în alcool pe rând camforul, salicilatul de metil, cloroformul şi uleiurile volatile şi se vor amesteca cu uleiul de hiosciam.

Se poate prelucra şi în prezenţă de săpun de potasiu, când se obţine o emulsie destul de stabilă (12).

123.Rp/	Mentol	2,00 g
	Guaiacol	5,00 g
	Camfor	5,00 g
	Acetat de etil	10,00 g
	Soluţie amoniac 10%	20,00 g
	Glicerină	30,00 g
	Alcool diluat	70,00 g

Mentolul şi camfora nu se dizolvă în glicerină, dar prezenţa acetatului de etil, a guaiacolului şi a alcoolului diluat favorizează solubilizarea. Prezenţa amoniacului în formulă deplasează echilibrul de solubilităţi şi componentele precipită.

Din acest motiv, amoniacul soluţie 10% se va înlocui cu un amestec format din 8,00 g amoniac concentrat şi 12,00g alcool. La amestecare cu celelalte soluţii preparatul rămâne clar (21).

124.Rp/	Balsam de Peru	10,00 g
	Ulei de rosmarin	3,00 g
	Ulei de tim (cimbrişor)	3,00 g
	Ulei de levănţică	3,00 g
	Alcool diluat	60,00 g
	Petrol	60,00 g

Balsamul de Peru şi petrolul din acest amestec nu sunt miscibile cu alcoolul diluat; dacă vom înlocui vehiculul cu alcool concentrat cele două faze se vor amesteca.

Se poate recurge şi la săpun de potasiu, circa 5,00g, când se obţine o dispersie uniformă, stabilă (12).

125.Rp/	T-ră de ardei iute	20,00 g
	Soluţie de amoniac 10%	20,00 g
	Spirt camforat	20,00 g
	Ulei de hiosciam	40,00 g

Această reţetă se prepară folosind ca emulgator 2,00g acid oleic, când prin formarea de săpun de amoniu se realizează o emulsie stabilă (*).

126.Rp/	Salicilat de metil	3,00 g
	Ulei camforat	50,00 g
	Alcool diluat	50,00 g

Reţeta se poate prepara şi sub formă de soluţie şi a fost descrisă în cadrul soluţiilor de uz extern.

127.Rp/	Eritromicină lactobionat	2,00 g
	Ulei de parafină	20,00 g
	Stearină	4,40 g
	Trietanolamină	2,70 g
	Alcool	3-5,00 g
	T-ră de gălbenele	10,00 g
	Soluţie conservantă la	100,00 g

În acest amestec, emulgatorul rezultă din reacţia dintre componente, fiind stearatul de trietanolamină.

Preparare: uleiul de parafină, acidul stearic, trietanolamina şi jumătate din soluţia conservantă se topesc pe baia de apă şi se agită; în urma reacţiei dintre acidul stearic şi trietanolamină se formează stearatul de trietanolamină cu rol de emulgator.

Se răceşte apoi amestecul la 30-40^{0}C, se adaugă eritromicina lactobionat dizolvată în alcool, se agită şi apoi se adaugă restul de soluţie conservantă. Se agită bine amestecul.

Se obţine o emulsie stabilă cu un pH=8,5 favorabil stabilităţii eritromicinei (3).

128.Rp/	Ulei de eucalipt	0,15 g
	Gomenol	0,10 g
	Mentol	0,05 g
	Clorhidrat de procaină	0,20 g
	Ulei de floarea-soarelui	30,00 g

Reţeta se prepară sub forma unei emulsii A/U.

Preparare: procaina se dizolvă în 10-15 picături de apă; uleiul se încălzeşte cu 0,50g lanolină cu rol de emulgator, cu care se va emulsiona soluţia de procaină, se răceşte, apoi se adaugă eutecticul

format din primele trei componente şi în final se adaugă sub agitare soluţia de procainã (*).

129.Rp/	Acid boric	0,10 g
	Soluţie de efedrinã 2%	XXX pic.
	Ulei de eucalipt	0,15 g
	Gomenol	0,15 g
	Ulei de floarea-soarelui	15,00 g

Se dizolvă 0,10g acid boric în 1,50g apă fierbinte; se răceşte soluţia şi apoi se dizolvă 0,30g clorhidratul de efedrinã.

Uleiul de floarea-soarelui se încălzeşte pe baia de apă cu 1,00g lanolinã şi apoi se răceşte. În acest amestec se adaugă uleiul de eucalipt şi gomenolul, se omogenizează şi apoi se adaugă soluţia apoasă şi se agită (*).

130.Rp/	Mentol	1,50 g
	Camfor	1,00 g
	Fenol	1,00 g
	Alcool	10,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Primele trei componente formează un amestec ternar lichid miscibil cu alcoolul, dar nemiscibil cu apa. Pentru a realiza un preparat stabil se procedează la emulsionarea amestecului ternar lichid cu 10g mucilag de alcool polivinilic 10%, peste care apoi se aduc 10g apă şi 10g alcool. După emulsionarea substanţelor nemiscibile, emulsia primară se diluează cu restul de apă. Se obţine o emulsie stabilă care se conservă o perioadă mare de timp (*).

131.Rp/	Sulfat de neomicinã	0,50 g
	Romergan fiole	I
	Clorhidrat de piridoxinã	0,05 g
	Ulei de floarea-soarelui	25,00 g

Reţeta se prepară sub forma unei emulsii de tip A/U.

Preparare: sulfatul de neomicinã şi clorhidratul de piridoxinã se dizolvă în 3ml apă fiartă şi răcită într-o eprubetă sterilizată. Se adaugă conţinutul unei fiole de romergan (eventual, dacă este nevoie se filtrează); eprubeta se spală cu 1ml apă care se aduce pe filtru. Separat într-o sticlă de 40ml se încălzeşte la 160^0C amestecul format din 5g

lanolină şi 15g ulei de floarea-soarelui şi se menţine la această temperatură 2 ore. Se lasă să se răcească la 40^0C şi se amestecă cu soluţia filtrată a componentelor. Se agită puternic până la realizarea emulsiei.

Se condiţionează în flacoane brune, iar pe etichetă se va menţiona: „A se agita înainte de întrebuinţare". Preparatul se va păstra la rece şi ferit de lumină, şi va avea o valabilitate de 5-6 zile (32).

132.Rp/	Acid ascorbic	0,15 g
	Clorhidrat de efedrină	0,10 g
	Eucaliptol	0,25 g
	Ulei de mentă	0,20 g
	Camfor	0,15 g
	Ulei de floarea-soarelui	30,00 g

Preparare: acidul ascorbic şi clorhidratul de efedrină se dizolvă într-un gram de apă şi soluţia se emulsionează cu 2g lanolină. Se adaugă treptat uleiul de floarea-soarelui în care s-a dizolvat camforul la uşoară încălzire, iar eucaliptolul şi uleiul de mentă la rece. Se completează la greutate şi se omogenizează prin agitare. Se eliberează în flacon de sticlă colorată, cu eticheta „A se agita înainte de întrebuinţare" (24).

133.Rp/	Benzoat de benzil	250,00 ml
	Trietanolamină	5,00 g
	Acid oleic	20,00 g
	Apă distilată	750,00 g

Preparare: se amestecă trietanolamina cu acidul oleic şi benzoatul de benzil într-un flacon de mărime potrivită, se adaugă 250ml apă şi se agită. La sfârşit se adaugă 500ml apă şi se agită puternic. Emulsionarea se produce datorită oleatului de trietanolamină, rezultat din reacţia acidului oleic cu trietanolamina (2).

* * *

III.3. SUSPENSII FARMACEUTICE

F.R. ed. a-X-a defineşte suspensiile ca fiind „preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanţe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid şi destinate administrării interne sau externe".

III.3.1. CLASIFICAREA SUSPENSIILOR

Suspensiile se clasifică după mai multe criterii, şi anume:

a). - după calea de administrare suspensiile pot fi:
- ♦ suspensii de uz intern;
- ♦ suspensii de uz extern (dermatologice);
- ♦ suspensii parenterale (6,22).

b). - după raportul fazelor, suspensiile se împart în:
- ♦ suspensii în care predomină faza fluidă;
- ♦ suspensii în care predomină faza solidă (6).

c). - după proprietăţile reologice, suspensiile sunt:
- ♦ suspensii cu vâscozitate newtoniană;
- ♦ suspensii cu vâscozitate nenewtoniană, care la rândul lor se împart în: suspensii cu vâscozitate tixotropă sau netixotropă şi suspensii cu comportare plastică sau elastică (6,22).

III.3.2. FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ STABILITATEA SUSPENSIILOR

Stabilitatea suspensiilor este influenţată de următorii factori:

III.3.2.1. Mărimea particulelor

O suspensie este cu atât mai stabilă cu cât gradul de pulverizare al substanţei suspendate este foarte avansat.

Sedimentarea particulelor este direct proporţională cu mărimea particulelor. Pentru a întârzia sedimentarea se cere să se reducă cât mai mult mărimea particulelor fazei solide.

Diametrul optim al particulelor trebuie să fie cuprins între 10-50 milimicroni (2,6,22). La suspensiile oculare diametrul particule trebuie să fie 25 milimicroni (31).

III.3.2.2. Umectarea particulelor

Dispersarea uniformă a particulelor în mediul lichid, depinde de umectarea şi repartizarea lor în vehicul. Dacă particulele nu sunt umectate, în lichidul dispersant poate apărea fenomenul de flotare sau depunerea particulelor.

Pulberile hidrofile nu prezintă dificultăţi la dispersarea în apă sau alţi solvenţi polari. Acestea atrag moleculele de apă, formând un înveliş (strat de solvatare) care protejează particulele, împiedicând sedimentarea lor rapidă.

La suprafaţa particulelor hidrofobe aderă un strat de aer care împreună cu particulele de substanţă, adeseori cu densitatea mai mică decât a mediului de dispersie, se ridică la suprafaţă, iar fenomenul se numeşte flotare (2).

Exemple de substanţe care flotează: sulf, cărbune, talc, sulfamidă, etc.

Umectarea este favorizată de prezenţa substanţelor tensioactive, care datorită structurii lor moleculare se repartizează în jurul particulelor şi formează un film la interfaţa celor două faze (5).

III.3.2.3. Sedimentarea

Particulele care sunt mai dense decât mediul de dispersie au tendinţa de sedimentare, fenomen supus influenţei gravitaţiei.

Viteza de sedimentare este exprimată prin relaţia lui Stokes:

$$V = \frac{2r^2 (dp - dm) \times g}{9\,\eta}$$ în care:

V = viteza de sedimentare;
r = raza medie a particulei;
dm = densitatea mediului (vehiculului);
dp = densitatea particulei;
η = vâscozitatea mediului în poise (P);
g = constanta de acceleraţie a gravitaţiei.

Viteza de sedimentare poate fi scăzută prin reducerea mărimii particulei, apropierea densităţii particulelor şi vehiculului, şi prin creşterea vâscozităţii mediului.

Vâscozitatea nu trebuie mărită peste limita de la care preparatul îşi pierde fluiditatea şi nu mai poate fi administrat (2).

III.3.2.4. Redispersarea

Sedimentarea particulelor nu crează de obicei probleme dacă acestea se redispersează la agitare. Redispersarea este uneori greu de realizat datorită cimentării sedimentului. Particulele mai mari se aglomerează formând o masă tare, ceea ce face ca preparatul să fie necorespunzător. O soluţie trebuie să se redispeseze perfect la agitare timp de 1 minut.

Creşterea cristalelor se poate produce datorită modificărilor de temperatură, polimorfismului, diferenţei în mărimea cristalelor. Alegerea de forme cristaline cât mai stabile, particulele să aibă dimensiuni cât mai apropiate, mediul de dispersie să aibă vâscozitatea corespunzătoare, precum şi folosirea de agenţi tensioactivi, conduce la obţinerea de preparate calitativ superioare.

III.3.3. SUSPENSII DEFLOCULATE ŞI FLOCULATE

III.3.3.1. Suspensii defloculate (peptizate)

Sistemele defloculate conţin particule dispersate ca entităţi distincte care sedimentează cu o viteză relativ redusă şi formează un sediment dens.

Particulele îşi păstrează căderea lor liberă, individuală, se depun lent, una peste alta. Între particulele care sunt în contact se formează legături fizice sau chimice care determină sedimentul să devină aderent, compact, greu redispersabil. Acest fenomen de contopire al particulelor prin care sistemul trece într-o condiţie termodinamică mai stabilă este cunoscut sub numele de caking (aglutinare) (22).

La aceste suspensii între sediment şi supernatant nu apare o delimitare netă. În domeniul farmaceutic, sistemele defloculate duc la preparate cu stabilitate redusă. Prepararea suspensiilor peptizate este utilă când preparatul se consumă repede, imediat după preparare.

III.3.3.2. Suspensii floculate

La suspensiile floculate, faza dispersă nu este constituită din particule individuale, ci din aglomerări de particule numite flocoane. Un flocon reprezintă un agregat slab de particule reunite prin forţe interparticulare, de tip Van der Waals şi de tip London.

Flocoanele sedimentează rapid, funcţie de mărimea lor, dar nu formează sedimente aderente. Sedimentul ocupă un volum considerabil, redispersarea se face uşor, iar fenomenul de cimentare al sedimentului nu se mai întâlneşte.

III.3.4. AGENŢI DE SUSPENSIE

Prin agenţi de suspensie (suspendare) se înţeleg substanţele care au rolul de a micşora viteza de sedimentare şi de a uşura reomogenizarea la agitarea suspensiei în scopul prelevării dozelor.

Agenţii de suspensie pot avea rol de umectanţi, când reduc liofobia, favorizează dispersarea, reduc viteza de sedimentare şi permit o uşoară redispersare (2).

Agenţii de suspensie măresc vâscozitatea mediului dispersant şi formează la suprafaţa particulelor dispersate un strat protector.

Agenţii de suspendare pot fi grupaţi în următoarele mari categorii de substanţe farmaceutice:

1). - agenţi de suspendare naturali (hidrocoloizi) din plante:
- ♦ guma arabică, tragacanta;
- ♦ alginaţi;

2).- agenţi de suspendare de sinteză:
- ♦ derivaţi de celuloză: metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, hidroximetilceluloza;
- ♦ polimeri sintetici: alcoolul polivinilic, polivinilpirolidonă, carbopoli, polisorbaţi; (2)

3).- argile coloidale:
- ♦ bentonita, hectorita (hector-bentonita, magneziu-bentonita); se deosebeşte de bentonită prin aceea că aluminiul este înlocuit în mare parte cu magneziu şi conţine în proporţii mici litiu şi fier, atapulgita (asemănătoare cu bentonita), veegum (silicat de magneziu şi aluminiu purificat din grupa montmorilonitelor) (22).

III.3.5. PREPARAREA SUSPENSIILOR

Suspensiile pot fi preparate pe două căi:
1.- prin dispersarea pulberilor într-un vehicul adecvat;
2.- prin precipitarea substanţelor insolubile în vehicul;

III.3.5.1. Prepararea prin dispersare

Este metoda cea mai des folosită, deoarece se porneşte de la substanţele ca atare. Pulberile insolubile aduse la un grad de pulverizare avansat sunt dispersate într-un vehicul în care particulele se umectează şi se dispersează uşor. Pentru a favoriza umectarea substanţelor liofobe se vor utiliza substanţe tensioactive.

În mod obişnuit prepararea suspensiilor presupune: pulverizarea, umectarea, dispersarea fazei solide în vehicul şi stabilizarea sistemului.

Dacă vehiculul este format din mai multe lichide, se începe cu cel care are capacitatea de umectare mai mare sau cu cel mai dens.

O problemă importantă la prepararea suspensiilor este stabilirea mărimii particulelor pentru asigurarea atât a stabilităţii cât şi a biodisponibilităţii; de asemenea alegerea agenţilor de suspensie şi a concentraţiilor utile, metoda şi aparatura potrivită pentru obţinerea unui preparat cu calităţi corespunzătoare scopului terapeutic urmărit.

III.3.5.2. Prepararea prin precipitare

Această metodă se foloseşte mai rar, doar în cazuri particulare şi se realizează prin următoarele metode:

- precipitarea cu solvenţi organici;
- precipitarea prin modificarea pH-ului;
- precipitarea în urma reacţiei de dublu schimb.

În primul procedeu substanţa activă insolubilă în apă se va dizolva într-un solvent miscibil cu apa şi apoi se adaugă la vehiculul apos în care se găseşte dispersat agentul de suspensie.

Metoda a doua se aplică de obicei substanţelor a căror solubilitate se modifică în funcţie de pH, iar a treia metodă se realizează prin simpla reacţie dintre componente.

III.3.6. CONTROLUL DE CALITATE A SUSPENSIILOR

La monografia „Suspensiones", F.R. ed.a-X-a prevede că „suspensiile pot sedimenta în timp; după o agitare de 1-2 minute trebuie să se disperseze şi să-şi menţină omogenitatea pe durata administrării".

Pentru a aprecia calitatea unei suspensii se studiază următorii indicatori: mărimea particulelor, sedimentarea, volumul de sedimentare, perioada de înjumătăţire, câtul suspensiei, viteza de sedimentare, redispersarea.

Mărimea particulelor se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat, care conţine aproximativ 10 mg substanţă activă suspendată, întinsă într-un strat subţire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel puţin 50 milimicroni; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180 milimicroni.

Elementele caracteristice fenomenului de sedimentare se pot determina cu ajutorul cilindrilor gradaţi.

Suspensiile oftalmice trebuie să corespundă prevederilor de la monografia „Oculoguttae"; cele injectabile să corespundă celor de la monografia „Injectabilia".

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri, pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilităţii".

Pe eticheta preparatelor sub formă de suspensie se va trece menţiunea „A se agita înainte de întrebuinţare".

În cazul substanţelor puternic active sau toxice, masa prelucrată sub formă de suspensie nu trebuie să depăşească doza maximă de 24 ore.

III.3.7. SUSPENSII MEDICAMENTOASE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

III.3.7.1. Suspensii de uz intern

134.Rp/	Anestezină	1,50 g
	Aspirină	3,00 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată	250,00 g

Această reţetă conţine anestezină care este insolubilă; prin diverse metode de lucru anestezina poate fi solubilizată.
Reţeta a fost discutată la capitolul „Soluţii de uz intern”.

135.Rp/	Anestezină	0,40 g
	Clorhidrat de procaină	0,50 g
	Sirop de beladonă	30,00 g
	Apă de mentă	40,00 g
	Apă de melisă	40,00 g

Anestezina poate fi solubilizată în soluţii de uz intern cu ajutorul monohidrogencarbonatului de sodiu (1:0,47), dar în reţeta aceasta mediul alcalin creat de $NaHCO_3$ nu permite stabilitatea procainei; în aceste condiţii anestezina se va prepara sub formă de suspensie. Prelucrarea anestezinei sub formă de suspensie impune o pulverizare foarte avansată din considerente biofarmaceutice şi folosirea de agenţi de suspensie care să asigure umectarea şi dispersarea omogenă a anestezinei în vehicul.

Fiind un preparat care se consumă într-o perioadă scurtă de timp se va prepara o suspensie defloculată folosind agenţi de dispersie puternic hidrofili ca: mucilag de metilceluloză 2%, mucilag de gumă arabică 30%.

Preparare: anestezina se pulverizează fin; se adaugă în porţiuni şi sub triturare 10-15g mucilag de metilceluloză. Se trece cantitativ în sticla de expediţie în care s-a cântărit siropul de beladonă. Clorhidratul de procaină se dizolvă în apa de mentă; apa de melisă serveşte la aducerea cantitativă a dispersiei din mojar în sticla de expediţie (34).

136.Rp/	Fenacetină	3,00 g
	Fenazonă	4,00 g
	Sulfat de chinină	1,00 g
	Oxid de magneziu	3,00 g
	Sirop de coji de portocale	40,00 g
	Apă distilată la	200,00 g

Fenacetina este prescrisă mai rar în amestecuri lichide, ca urmare a insolubilităţii acesteia (0,7%); apare mai des în asocieri de pulberi cu rol analgezic. Alături de fenazonă, fenacetina sub formă de pulbere formează un amestec care devine umed, reacţie care nu deranjează într-un preparat lichid.

În reţetă apare şi oxidul de magneziu insolubil, care dacă este proaspăt calcinat şi pur reacţionează uşor cu apa şi formează hidroxidul de magneziu sub formă de gel. În cazul când sarea de magneziu a fost prescrisă cu un anume rol terapeutic şi nu ca agent de suspendare, oxidul de magneziu se va înlocui cu o sare solubilă de magneziu.

Sulfatul de chinină se poate solubiliza prin uşoară acidulare a mediului cu acid clorhidric sau prin înlocuire cu clorhidrat de chinină. Pentru preparare se va reduce cantitatea de fenacetină la 1,50 g (doza maximă pe 24 ore), se va pulveriza fin şi se va suspenda cu mucilag de alcool polivinilic sau de metilceluloză (22).

137.Rp/	Fosfat de calciu tribazic	2,00 g
	Soluţie hidroxid de calciu	60,00 g
	Apă de mentă	30,00 g
	Apă de melisă	30,00 g
	Mucilag de gumă arabică diluat	30,00 g

Fosfatul de calciu tribazic ($Ca_3(PO_4)_2$) este un amestec format din fosfaţi de calciu, în care cea mai mare parte este fosfat de calciu tribazic. Este o pulbere albă fără gust şi fără miros, practic insolubilă în alcool, apă şi alţi solvenţi organici. Are acţiune farmacologică antiacidă, antidiareică.

Prepararea reţetei se face conform metodelor de preparare a suspensiilor, folosind ca agent de suspendare mucilagul de gumă arabică diluat (julep gumos) conform prescripţiilor medicale (12).

138.Rp/	Azotat bazic de bismut	10,00 g
	Carbonat de calciu	15,00 g
	Extract de beladonă	0,10 g
	Apă de mentă	100,00 g

Preparare: azotatul bazic de bismut şi carbonatul de calciu se pulverizează şi se trec prin sita nr. VII, se amestecă, iar pulberea compusă obţinută se triturează la mojar cu 25g apă de mentă adăugată în mici porţiuni, până la obţinerea unei suspensii omogene. Extractul de beladonă se încorporează la fel ca în soluţii cu condiţia să nu depăşească doza maximă pentru 24 ore. Suspensia se trece cantitativ în sticla de expediţie (12).

139.Rp/	Carbonat bazic de bismut	10,00 g
	Oxid de magneziu	10,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

Cele două componente ale suspensiei, fiind prescrise în cantitate suficient de mare nu necesită în mod deosebit un agent de suspendare, totuşi pentru obţinerea unei suspensii mai stabile se poate adăuga bentonită în concentraţie 2%. Nu se va utiliza pectina, care conduce la un sediment aderent.

Preparare: carbonatul bazic de bismut şi oxidul de magneziu se amestecă cu 2g bentonită, se trec prin sita nr. VII, şi apoi se triturează cu apă caldă până se obţine un amestec omogen (o pastă groasă); aceasta se diluează cu apă până la 100g produs (32).

140.Rp/	T-ră de beladonă	XV pic.
	Pepsină	1,20 g
	Bromură de potasiu	6,00 g
	Cărbune medicinal animal	5,00 g
	Apă de mentă la	250,00 g

În acest amestec, alături de componentele solubile este prescris cărbunele, substanţă insolubilă, hidrofobă, care flotează la suprafaţa lichidului.

Pe lângă aspectul descris, cărbunele are proprietatea de a adsorbi la suprafaţa sa substanţele active (alcaloizii din beladona, precum şi pepsina).

Pepsina existentă în prescripţie se solubilizează în prezenţă de acid clorhidric, care îi crează un pH optim de stabilitate. Luând în considerare incompatibilităţile care survin între componente, cărbunele se va elibera separat în capsule amilacee sau comprimate de cărbune medicinal, iar restul componentelor se vor prelucra sub formă de soluţie (32).

În alte condiţii când totuşi se prepară suspensii cu cărbune datorită faptului că este hidrofob se va umecta cu o cantitate dublă de glicerină sau cu un amestec format din părţi egale de apă şi glicerină, după care se adaugă agentul de suspensie format din mucilagiu, diluându-se apoi cu apă la greutatea prescrisă.

III.3.7.2. Suspensii de uz extern

141.Rp/	Salicilat de fenil (salol)	7,00 g
	Galat bazic de bismut	7,00 g
	Oxid de zinc	7,00 g
	Ulei de floarea-soarelui	90,00 g
	Soluţie de hidroxid de calciu	90,00 g

Acest preparat se realizează sub formă de suspensie-emulsie.

Varianta nr. I: salolul se dizolvă în ulei la cald; în această soluţie se suspendă dermatolul şi oxidul de zinc; la sfârşit se adaugă, treptat, soluţia de hidroxid de calciu sub agitare.

Varianta II: salolul se dizolvă în ulei, apoi se emulsionează cu soluţia de hidroxid de calciu prin agitare într-un flacon (în prezenţă de 0,50-1,00g% acid oleic). Dermatolul şi oxidul de zinc se suspendă în emulsia obţinută.

Prin ambele procedee se obţin preparate care îşi păstrează aspectul uniform 24 ore (32).

142.Rp/	Sulfat de neomicină	1,00 g
	Anestezină	5,00 g
	Parafină lichidă	500,00 g

În amestecul acesta, anestezina este insolubilă în uleiul de parafină, şi din această cauză se va înlocui cu ulei de floarea-soarelui.

Preparare: se dizolvă anestezina în 5ml eter şi apoi se amestecă cu 100ml ulei de floarea-soarelui ţinându-se pe baia de apă încălzită pentru a se evapora eterul (focul se va stinge, eterul fiind inflamabil !). După evaporarea eterului soluţia încă caldă se filtrează şi se completează cu restul de ulei în care s-a dizolvat neomicina. Pentru a mări stabilitatea suspensiei se poate creşte vâscozitatea prin adaos de 1% ceară care se topeşte împreună cu uleiul (32).

143.Rp/	Tetraborat de sodiu	5,00 g
	Oxid de zinc	15,00 g
	Rezorcină	6,00 g
	Amidon	15,00 g
	Alcool	100,00 g
	Apă distilată la	300,00 g

Boraxul prescris în reţetă crează un mediu alcalin care favorizează oxidarea rezorcinei; boraxul reacţionează cu oxidul de zinc formând compuşi insolubili sau parţial solubili, în care zincul este legat de acidul boric. Din reacţie rezultă şi zincat de sodiu, solubil. Este recomandabil ca aceste reacţii să fie accelerate de la început pentru a se evita formarea boratului de zinc care se prinde în masă.

Amidonul nu este solubil în apă, dar se îmbibă cu aceasta şi se gelifică în mod neuniform modificând aspectul preparatului. Din acest motiv este preferabil ca amidonul să se folosesacă sub formă de mucilagiu. În reţetă instabilitatea gelului de amidon este favorizată de prezenţa în sistem a alcoolului care îl floculează.

Pentru a se putea prepara prescripţia se vor folosi stabilizanţi care să fie solubili atât în alcool cât şi în apă, cum ar fi: polisorbitani, polietilenglicoli, săpun de potasiu.

Preparare: se dizolvă boraxul în 150g apă la fierbere; oxidul de zinc se triturează în mojar cu 50g apă şi suspensia obţinută se toarnă în fir subţire în soluţia de borax în fierbere.

Suspensia obţinută se răceşte la 50^0C, se adaugă amidonul, se amestecă, apoi se adaugă soluţia alcoolică de polisorbitan (15g tween-80) în care s-a dizolvat rezorcina. După aceste operaţii se completează cu restul de apă.

Dacă se preferă lucrul în prezenţa glicerinei se procedează astfel: se iau în lucru 30g glicerină; în 20g glicerină încălzită într-o capsulă la 100^0C se introduce pe rând şi sub agitare o suspensie de 5g amidon în 20g apă fierbinte şi se încălzeşte amestecul până când amidonul gelifică şi amestecul devine transparent.

Pe de altă parte se dizolvă boraxul în restul de 10g glicerină şi 40g apă, se încălzeşte la fierbere şi se aduce peste aceasta suspensia de oxid de zinc în apă, încălzind amestecul circa 10 minute. După răcire cele două suspensii se reunesc şi se adaugă amidonul suspendat în restul de apă, precum şi rezorcina dizolvată în 30g alcool. Restul de alcool se înlocuieşte cu apă (21).

144.Rp/	Sulf precipitat	2,00 g
	Clorură de amoniu	2,00 g
	Acetat de plumb	2,00 g
	Glicerină	20,00 g
	Apă distilată la	100,00 g

În acest amestec clorura de amoniu reacţionează cu acetatul de plumb şi formează clorura de plumb, care precipită într-o pulbere foarte fină sau sub formă de cristale.

Tendinţa este de a obţine derivaţi solubili, dar în acest caz scopul este de a se forma un produs greu solubil (clorura de plumb are solubilitate 1%), deoarece sărurile solubile de plumb, prin resorbţie sunt toxice pentru organism; deci nu se va recurge la înlocuirea clorurii de amoniu cu acetatul de amoniu.

Sulful, fiind hidrofob flotează la suprafaţa apei, dar acest inconvenient se înlătură umectând sulful la mojar cu alcool sau glicerină, în cantitate egală. Dacă în formularea reţetei nu este prescrisă glicerina, se poate lucra în prezenţă de alcool polivinilic 3%, sau se înlocuieşte 20% din apa prescrisă cu glicerină.

Preparare: se triturează sulful la mojar cu glicerina, se adaugă apoi acetatul de plumb dizolvat în 30g apă. În restul de apă se dizolvă clorura de amoniu şi se aduce sub agitare peste prima soluţie. Se obţine o suspensie stabilă (32).

145.Rp/	Sulf precipitat	10,00 g
	Camforă	2,00 g
	Rezorcină	5,00 g
	Anestezină	5,00 g
	Acid salicilic	4,00 g
	Glicerină	40,00 g
	Apă distilată la	250,00 g

În această reţetă, pe lângă sulf, mai sunt insolubile camfora, anestezina şi acidul salicilic, iar reţeta nu prevede nici un agent de solubilizare. Înlocuirea glicerinei cu alcool nu ar fi indicată, deoarece glicerina pe lângă rolul de agent de umectare al pulberilor, are rolul de a menţine la suprafaţa pielii particulele pulberilor din suspensie, deoarece alcoolul şi apa se evaporă repede. Între componentele amestecului mai au loc reacţii de formare a sistemelor eutectice, dar în condiţiile de faţă nu crează inconveniente.

Anestezina poate reacţiona cu rezorcina dând o reacţie de coloare. Este recomandat ca anestezina să fie prelucrată sub formă solubilă în prezenţă de acid clorhidric 10%, mediul acid fiind favorabil stabilităţii rezorcinei. Pentru a dizolva cele 5g de anestezină sunt necesare 11ml de acid clorhidric 10%.

Preparare: se dizolvă camfora în 5g alcool şi se aduce peste amestecul de sulf şi acid salicilic, triturând pentru uniformizare. Se adaugă glicerina (35 g) şi se amestecă bine, se adaugă apoi 40g mucilagiu de alcool polivinilic 10% care se vor scade din cantitatea de apă.

După ce amestecul s-a uniformizat, se adaugă apa în care s-au dizolvat anestezina şi rezorcina. Anestezina se dizolvă în modul următor: se introduc 5g anestezină în 50-60g apă încălzită la 60-70^0 C şi se introduc sub agitare 11ml de acid clorhidric 10%. Soluţia se diluează cu apă în care s-a dizolvat rezorcina (21).

146.Rp/	Sulf precipitat	2,00g
	Camfora	2,00 g
	Hidrochinonă	1,00 g
	Rezorcină	1,00 g
	Acid fosforic	V pic.
	Glicerină	15,00 g
	Apă distilată	150,00 g

Sulful şi camfora sunt insolubile: camfora se va suspenda cu ajutorul a 2ml de tinctură benzoe în soluţia celorlalte ingrediente. Pentru suspendarea sulfului se va folosi 1g de caolin. Sulful se va tritura bine cu caolinul şi se va încorpora în suspensia de camforă. Suspensia obţinută este stabilă şi se reomogenizează uşor prin agitare (32).

147.Rp/	Mentol	3,00 g
	Ihtiol	10,00 g
	Balsam de Peru	10,00 g
	Oxid de zinc	50,00 g
	Soluţie de hidroxid de calciu	227,00 g

În prescripţie apare alături de balsamul de Peru şi ihtiolul, care în formula prescrisă poate reacţiona cu hidroxidul de calciu, dând sulfoihtiolat de calciu greu solubil. Acesta, funcţie de modul de lucru, poate separa ca o masă răşinoasă, conglomerată în particule mici, greu de dispersat.

Soluţia de hidroxid de calciu, deseori prescrisă în suspensii dermatologice, reacţionează prin intermediul ionului Ca^{2+}, formând produşi lipsiţi de acţiune terapeutică. Pentru a se evita astfel de reacţii, aceasta se va înlocui cu apă distilată.

Prepararea reţetei poate fi executată în mai multe variante:

Varianta I - balsamul de Peru şi mentolul se dizolvă în 10g alcool şi 15g polisorbat, care se toarnă în porţiuni mici şi sub agitare energică în suspensia de oxid de zinc preparată cu apă distilată încălzită la 60^0C.

Suspensia de oxid de zinc se prepară triturând oxidul de zinc şi ihtiolul cu o parte de glicerină, iar după uniformizare se adaugă pe rând, apa.

Polisorbitanul acţionează ca emulgator faţă de balsamul de Peru şi ca agent de suspensie faţă de oxidul de zinc.

Varianta II - balsamul de Peru şi mentolul se dizolvă în 10 părţi alcool, se adaugă 15g săpun de potasiu şi se amestecă până la emulsionare; se adaugă apoi cantităţi mici de apă până când emulsia devine fluidă, se toarnă peste aceasta, pe rând şi sub agitare, suspensia de oxid de zinc şi ihtiol, preparată ca mai sus, şi la urmă se completează cu restul de apă. Conservarea este însă limitată datorită săpunului de potasiu.

Varianta III - dispersarea balsamului de Peru se poate face şi cu bentonită sodică, luată în cantitate dublă faţă de balsamul de Peru. Balsamul, mentolul şi ihtiolul se triturează cu 20g bentonită sodică. După ce se obţine un amestec omogen, se adaugă oxidul de zinc şi la sfârşit, cantităţi mici de apă. Prin această metodă, executând corect operaţiile, se obţin suspensii stabile, care după 24 ore nu sedimentează mai mult de 20%, sediment care se dispersează uşor la agitare.

Varianta IV – balsamul de Peru şi mentolul se triturează până la emulsionare cu două gălbenuşuri de ou, se adaugă ihtiolul şi se continuă emulsionarea. Se adaugă apoi, pe rând, sub agitare oxidul de zinc, amestecat cu atâta apă încât să formeze o suspensie fluidă. După ce tot oxidul de zinc s-a încorporat se adaugă restul de apă (21).

148.Rp/	Sulf precipitat	5,00 g
	Ihtiol	5,00 g
	Talc	10,00 g
	Oxid de zinc	10,00 g
	Glicerină	23,00 g
	Apă distilată	23,00 g

Componentele amestecului sunt asemănătoare reţetelor descrise anterior. Dacă nu se respectă o anume ordine de suspendare a substanţelor, se depune un sediment aderent.

Preparare: se triturează la mojar amestecul de pulberi cu apa prescrisă, apoi se adaugă treptat şi sub continuă triturare soluţia de ihtiol în glicerină.

Dacă în formulă este prescrisă apa de var, aceasta se va înlocui cu apa distilată (32).

149.Rp/	Sulf precipitat	7,00 g
	Camforă	0,75 g
	Ihtiol	3,00 g
	Acid salicilic	3,00 g
	Rezorcină	3,00 g
	Glicerină	10,00 g

Preparare: camfora, acidul salicilic şi rezorcina se triturează până ce amestecul se înmoaie. Peste acest amestec se adaugă 20 picături alcool, glicerina şi apoi sulful amestecând la fiecare adăugare.

Se lasă în repaus 5 minute şi apoi se adaugă ihtiolul, în fir subţire, agitând continuu. Este necesar a se respecta ordinea de încorporare a ingredientelor (32).

150.Rp/	Sulf precipitat	3,60 g
	Sulfat de zinc	3,60 g
	Tetraborat de sodiu	6,00 g
	Oxid de zinc	6,00 g
	Soluţie apoasă de camforă 2%	50,00 g
	Apă distilată	50,00 g

Sulfatul de zinc în soluţie reacţionează cu tetraboratul de sodiu şi formează metaboratul de zinc [$Zn(BO_2)2$] greu solubil, care se depune într-un sediment aderent nedispersabil. Incompatibilitatea se remediază înlocuind boraxul cu acid boric.

Prescripţia nu are în compoziţie agenţi de umectare şi de suspendare; în acest scop se va folosi glicerina pentru umectare şi mucilagiu de carboximetilceluloză ca agent de suspendare.

Preparare: se înlocuiesc cele 6g de borax cu 1,50g acid boric care se dizolvă în 20g glicerină şi se adaugă soluţia de sulfat de zinc preparată în 35g apă.

Sulfatul şi oxidul de zinc se cern prin sita nr. VII şi se triturează într-un mojar cu 15g mucilagiu de carboximetilceluloză sodică. Se omogenizează bine, apoi se adaugă 30 g apă camforată şi soluţia acid boric-sulfat de zinc.

Nu se vor folosi mucilagii de gumă arabică, alcool polivinilic sau metilceluloză pentru a se evita fenomenul de cimentare a sedimentului.

Apa camforată se prepară după următoarea formulă:

Rp/	Camforă	2,00 g
	Alcool	3,00 g
	Talc	15,00 g
	Apă distilată la	1000,00 g

151.Rp/	Anestezină	0,50 g - 2,00 g
	Xilină 2% fiole	II – V
	Neomicină	0,50 g
	Acid salicilic	0,50 g - 1,00 g
	Hidrocortizon acetat	0,20 g - 0,30 g
	Oxid de zinc	20,00 g
	Talc	20,00 g
	Glicerină	20,00 g
	Apă distilată	20,00 g
	Alcool 70^c	20,00 g

Această reţetă este frecvent prescrisă în practica dermatologică din ţara noastră, în afecţiuni însoţite de prurit accentuat (24)

152.Rp/	Sulf precipitat	10,00 g
	Ulei de cad (Pix cadi)	10,00 g
	Acid salicilic	1,50 g
	Apă distilată	70,00 g
	Alcool camforat	30,00 g

Inconvenientul la prepararea acestei reţete este creat de insolubilitatea uleiului de cad în apă. Disperasrea acestuia se va face cu polisorbat-80, care va acţiona şi asupra sulfului reducând fenomenul de flotare. Alcoolul camforat se va prepara ex tempore, folosind alcoolul concentrat la dizolvarea celorlalte componente.

Preparare: 10g ulei de cad se agită în flaconul de expediţie cu 5g polisorbat-80 şi 5g de alcool; 10g sulf se triturează la mojar cu amestecul de mai sus, peste care se aduc 76g apă, în mici porţiuni, agitând permanent până la omogenizare şi se aduc în flaconul de expediţie. Separat se prepară o soluţie din 3g camforă şi 1,5g acid salicilic în 16g alcool, cu care se aduce în flaconul de expediţie restul de substanţe de pe mojar.

* * *

III.4. UNGUENTE FARMACEUTICE

Unguentele farmaceutice sunt preparate semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic sau de protecţie; sunt constituite din excipienţi (baze de unguent), în care se pot încorpora substanţele active.

Unguentele destinate aplicării pe mucoasa conjunctivală (unguente oftalmice), pe lângă condiţiile care se cer din definiţie, acestea trebuie să fie sterile.

Determinările reologice şi microscopice au arătat că majoritatea unguentelor sunt constituite dintr-un schelet lax, alcătuit din faza solidă în care este inclusă prin adsorbţie sau retenţie mecanică, faza lichidă. Această structură poate fi dislocată în urma acţiunii unor forţe mecanice sau termice, dar este de dorit ca după fluidificarea survenită, datorită unor forţe de forfecare sau încălzirii, reţeua gelului să se regenereze. Un astfel de sistem reversibil se numeşte gel tixotropic (16,22).

III.4.1. CLASIFICAREA UNGUENTELOR

Unguentele farmaceutice pot fi clasificate după mai multe criterii, dar dintre acestea mai imoprtante sunt modul în care acţionează, compoziţia şi caracteristicele farmaceutice.

1. După modul de acţiune:

- epidermice: acestea acţionează la suprafaţa pielii, au o penetraţie slabă şi produc un efect local; au rol de protecţie.
- endodermice: aceste unguente pun în libertate substanţa activă după ce a pătruns în structurile mai profunde ale pielii. Ele sunt absorbite parţial şi acţionează ca emoliente sau iritante locale;
- diadermice: sunt unguente care pot vehicula substanţele active mai profund, ceea ce asigură o absorbţie avansată a medicamentului ducând la un efect sistemic (2).

2. După compoziţie şi caracteristicele farmaceutice:

Acest criteriu ia ca referinţă natura sistemului dispers, după care unguentele pot fi:

- ♦ unguente-soluţii: sunt preparate constituite din substanţe medicamentoase dispersate molecular în bazele de unguent;
- ♦ unguente-suspensii: la aceste unguente, substanţele sunt dispersate în baze de unguent sub formă de particule insolubile în acestea.
  Dacă cantitatea totală de pulberi depăşeşte 25% faţă de greutatea totală a unguentului, aceste unguente sunt denumite paste;
- ♦ unguente-emulsii: sunt constituite din două faze nemiscibile, o fază apoasă şi una uleioasă care pot forma ambele tipuri de emulsii.
  Când apa depăşeşte 10% din greutatea totală a unguentului, acestea se numesc creme;
- ♦ unguente polifazice: sunt sisteme complexe constituite din mai multe faze.

3. După acţiunea terapeutică:

Criteriul acesta de clasificare este folosit mai mult de către medici.

- ♦ unguente de acoperire;
- ♦ unguente antiacneice şi antiseboreice;
- ♦ unguente răcoritoare;
- ♦ unguente antimicotice;
- ♦ unguente epitelizante;
- ♦ unguente sicative;
- ♦ unguente revulsive;
- ♦ unguente cu acţiune antiflogistică-antidecongestivă;

III.4.2. BAZE DE UNGUENT

Bazele de unguent (excipienţii) sunt grupate în două mari categorii:

1).- baze de unguent liposolubile:

- ♦ geluri de hidrocarburi: vaselina, uleiul de vaselină, parafina, cerezina, şi ozocherita
- ♦ lipogeluri: uleiurile şi grăsimile vegetale şi animale, fiind amestecuri de trigliceride;

2).- baze de unguent hidrosolubile: sunt incluşi excipienţii care sunt miscibili cu apa, se umflă sau se dizolvă în ea, formând geluri coloidale;

- hidrogeluri organice: amidon, pectine, alginaţi, tragacanta;
- hidrogeluri anorganice: bentonită, aerosil, veegum;
- hidrogeluri sintetice: alcool polivinilic, polietilenglicoli.

Se îndepărtează cu uşurinţă prin spălare cu apă şi de aceea sunt indicate în tratamentul regiunilor păroase, al mucoaselor, al pielii bolnave sau rănite.

pH-ul lor poate fi reglat prin tamponare.

Au dezavantajul că se deshidratează uşor şi sunt invadate de microorganisme. Se prepară în prezenţă de substanţe conservante, nipagin în conc. 0,10-0,20%, acid benzoic, etc.

Deshidratarea gelului se evită prin adaos de glicerină, sorbitol sau propilenglicol şi se ambalează corespunzător (de preferinţă în tuburi).

III.4.3. PREPARAREA UNGUENTELOR

Unguentele se prepară prin încorporarea în baza de unguent a uneia sau mai multor substanţe active. La preparare se va ţine seama de natura substanţei active şi de posibilităţile de încorporare în baza de unguent.

Baza de unguent grasă se pregăteşte prin topirea excipienţilor în ordinea descrescătoare a punctelor de topire, evitând supraîncălzirea componentelor. Exemplu: ceară, parafină, vaselină.

Componentele cu consistenţă mare se mărunţesc înainte de a fi topite pentru a nu fi încălzite un timp prelungit. Amestecul topit se filtrează prin tifon sau pe un strat vată aşezat pe un suport de tifon. Dacă filtrarea impune folosirea hârtiei de filtru se va folosi o pâlnie cu filtrare la cald.

Conţinutul filtrat se trece într-un mojar încălzit şi se amestecă lent cu pistilul până la răcire; baza astfel obţinută trebuie să fie omogenă.

F.R. ed.a-X-a admite la prepararea unguentelor folosirea de substanţe antioxidante şi conservanţi antimicrobieni adecvaţi.

Unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri şi pe pielea sugarului se prepară cu baze de unguent emulsive sau peliculogene;

acestea se vor prepara în condiţii aseptice şi se vor lua măsuri pentru evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Unguentele oftalmice se prepară numai în condiţii aseptice şi se vor folosi baze de unguent liposolubile moi şi neiritante pentru mucoasa conjunctivală. Substanţele active se încorporează în acestea sub formă de soluţie sau pulberi micronizate. Se admite folosirea de substanţe auxiliare (antioxidanţi, conservanţi antimicrobieni) ca şi la celelalte tipuri de unguente.

Dacă medicul nu prevede o anumită bază de unguent, se va folosi unguentul simplu sau alte baze de unguent prevăzute în farmacopee.

III.4.4. CONTROLUL DE CALITATE AL UNGUENETLOR

F.R. ed. a-X-a prevede pentru determinarea calităţii unguentelor studiul omogenităţii (controlul organoleptic), a mărimii particulelor, a pH-ului şi a determinării masei totale de unguent pe recipient.

La controlul organoleptic, unguentul trebuie să fie omogen, să prezinte culoarea şi mirosul componentelor.

Mărimea particulelor trebuie să fie pentru 90% dintre acestea de cel mult 50 milimicroni în diametru, şi doar numai pentru 10% se admite un diametru de cel mult 100 milimicroni.

Pentru unguentele oftalmice se admite un diametru al particulei de 25 milimicroni pentru 90% dintre acestea, şi 50 milimicroni pentru 10% dintre particule.

F.R. ed. a-X-a prevede ca unguentele să aibă un pH cuprins între 4,5-8,5.

Testul de acantoză este o probă de control care permite determinarea toleranţei fiziologice. Acest test se bazează pe faptul că la anumite solicitări externe se produce o lăţire a epidermului prin mărirea stratului de celule în formă de spini (acantoză).

Tabelul nr.XXIX

Factorii de acantoză şi modificările histologice produse pe bazele de unguent (22)

Baza de unguent	Factorul de acantoză valoare medie	Date histologice
Hidrocarburi		
Vaselină galbenă	2,5	Iritare cutanată foarte mică
Vaselină albă	5,0	Iritare cutanată foarte mică
Parafină vâscoasă	3,2	Iritare cutanată foarte mică
Vaselină (Cheseborough)	3,4	Iritare cutanată foarte mică
Trigliceride		
Adeps suillus	2,0	-
Ulei arahide hidrogenat	2,1	Inflamaţie cutanată foarte mică
Ulei de ricin	3,2	Fenomene iritative evidente
Ulei de măsline	2,0	Edeme intracelulare uşoare şi spongioză redusă
Grăsime de cocoş	2,2	Edem intracelular uşor şi spongioză redusă
Ceruri		
Lanolină	1,2	-
Uleiuri de siliconi	1,0	-
Polietilenglicoli		
Polietilenglicol 400	1,5	Inflamare cutanată extrem de mică
Carbowax 4000 (soluţie apoasă 75%)		-

Pentru aprecierea compatibilităţii fiziologice, pe lângă testul de acantoză se poate efectua testul cu material textil prin care se pune în evidenţă fenomenul de iritare al pielii. Produsul de examinat se aplică pe piele prin intermediul unui material textil în anumite regiuni (piept, spate, coapsă) şi se lasă 12-24 ore. După aceea se examinează modificările pielii (umflare, îngroşare, înroşire); ca şi unele semne subiective (senzaţie de corp străin, prurit, usturime). Testul se poate face atât la oameni sănătoşi cât şi la cei cu anumite afecţini dermatologice (22).

III.4.5. AMBALAREA ŞI CONSERVAREA UNGUENTELOR

Materialele din care se pot confecţiona recipientele de ambalare şi conservare a unguentelor sunt diverse: sticlă, porţelan, bachelită, material plastic (polietilenă, polipropilenă).

Industria foloseşte pentru condiţionarea unguentelor tuburi flexibile din metal; se utilizează tuburi de staniu sau aluminiu, precum şi tuburi din material plastic. Aceste tuburi sunt lăcuite în interior.

Tuburile se etichetează sau sunt inscripţionate cu următoarele menţiuni:
denumirea produsului, cantitatea în grame, compoziţia, modul de întrebuinţare, firma producătoare, data fabricaţiei, termenul de valabilitate, autorizaţia de punere pe piaţă.

Conservarea se face conform prevederilor F.R. ed. a-X-a : „în recipiente bine închise, la cel mult 25^0C"; pentru unguentele oftalmice se prevede conservarea „în recipiente sterile, închise etanş, care conţin cel mult 10g unguent oftalmic, la cel mult 25^0C". Pentru a se evita descompunerile se prevede pentru unguentele-emulsii adaosul de 0,20% nipagin dizolvat în faza apoasă, iar pentru cele susceptibile la oxidare se va adăuga 0,03% alfa-tocoferol sau alţi antioxidanţi în faza grasă (22).

III.4.6. UNGUENTE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

III.4.6.1. Unguente cu gudroane şi balsamuri

153.Rp/		I	II
	Azotat de argint	0,20 g	2,00 g
	Balsam de Peru	2,50 g	10,00 g
	Vaselină	20,00 g	50,00 g

În majoritatea cazurilor, există tendinţa de a încorpora în unguente substanţele solubile în apă, sub formă de soluţie, emulsionând cantitatea de apă cu lanolina.

În reţeta menţionată, dizolvarea în apă a azotatului de argint îi creşte reactivitatea, iar emulsionarea soluţiei cu lanolina nu este

posibilă, deoarece lanolina reduce ionul de argint (Ag^{1+}), la argint metalic şi unguentul se înnegreşte.

Asocierea balsamului de Peru cu vaselina este considerată ca incompatibilitate, deoarece balsamul în prezenţa vaselinei separă sub formă de numeroase grunjuri aglomerate care nu se pot dispersa prin triturare.

Pentru a dispersa balsamul de Peru se foloseşte uleiul de ricin în părţi egale cu acesta, cantitatea de ulei folosită se va scădea din masa totală de unguent.

Preparare: azotatul de argint se pulverizează fin şi se amestecă cu o porţiune din vaselina fluidificată. Balsamul de Peru se triturează cu uleiul de ricin în părţi egale şi se aduce peste dispersia de azotat de argint, se omogenizează, şi apoi se aduce treptat restul de vaselină, amestecând permanent pentru omogenizare. Se prelucrează în mediu anhidru având o stabilitate mai mare în timp.

154.Rp/	Azotat de argint	1,00 g
	Balsam de Peru	1,00 g
	Fenazonă	5,00 g
	Lanolină hidratată	100,00 g

Această reţetă este o variantă a reţetei de mai sus.

155.Rp/	Azotat de argint	1,00 g
	Apă distilată	3,00 g
	Ung. de oxid de zinc	86,00 g
	Balsam de Peru	10,00 g

Această formulă poartă denumirea de unguent Mikulitz (22).

156.Rp/	Fenol	2,00 g
	Camfor	5,00 g
	Ihtiol	5,00 g
	Balsam de Peru	5,00 g
	Vaselină	100,00 g

În acest amestec, componentele lichide scad parţial consistenţa amestecului. În acelaşi timp, balsamul de Peru are tendinţa de a se aglomera în vaselină, ducând la un unguent neunifom.

Preparare: fenolul şi camfora în amestec cu balsamul peruvian, eventual lichefiate printr-o uşoară încălzire, se amestecă cu 20g

lanolină, care se vor scade din cantitatea de vaselină; se adaugă apoi cele 80g vaselină topită, se uniformizează, şi la sfârşit se încorporează ihtiolul.

157.Rp/	Tanin	5,00 g
	Ihtiol	5,00 g
	Rezorcină	4,00 g
	Oxid de zinc	4,00 g
	Vaselină	82,00 g

În această reţetă se află trei componente hidrosolubile, alături de oxidul de zinc insolubil în apă şi ulei vegetal. Rezorcina se dizolvă bine în grăsimi şi uleiuri vegetale, dar este insolubilă în vaselină.
Toate trei componentele sunt solubile în glicerină şi glicoli; deci unguentul se poate prepara folosind drept bază de unguent mucilagiu de alcool polivinilic.

Dacă medicul nu este de acord a se schimba baza de unguent, se poate folosi pentru preparare unguentul simplu. Se va evita umectarea substanţelor, deoarece rezultând o soluţie concentrată prin evaporarea apei, unele substanţe cristalizează în particule mai mari decât în cazul când ar fi dispersate sub formă de pulbere fină fără intermediul apei. Ingredientele se vor pulveriza fin şi se vor încorpora în unguent simplu (22).

III.4.6.2 Unguente cu extracte vegetele

158.Rp/	Ulei de cad (Pix cadi)	2,00 g
	Hidrocortizon acetat	0,125 g
	Clorhidrat de tetraciclină	0,75 g
	Oxid de zinc	2,50 g
	Lanolină anhidră	5,00 g
	Vaselină albă	5,00 g

Prepararea acestei reţete ca atare conduce la obţinerea unui preparat omogen şi stabil din punct de vedere fizic. În timp, aproximativ 7 zile, ca urmare a pH-ului neprielnic creat de oxidul de zinc, tetraciclina îşi reduce activitatea antimicrobiană cu aproximativ 15%. În aceste condiţii cantitatea de unguent se va prepara pentru o perioadă de cel mult 7 zile; se va lucra în mediu anhidru.

Preparare: clorhidratul de tetraciclină, hidrocortizonul acetat (substanţă, nu fiole), oxidul de zinc, fin pulverizate se încorporează în amestecul de lanolină-vaselină, iar la urmă se adaugă uleiul de cad. Dacă din formulă se îndepărtează oxidul de zinc stabilitatea tetraciclinei rămâne nemodificată timp de 14 zile (32).

159.Rp/	Gudron de pin (Pix liquida)	2,00 g
	Talc	2,00 g
	Oxid de zinc	2,00 g
	Soluţie de hidroxid de calciu	5,00 g
	Ulei de floarea soarelui	5,00 g
	Lanolină	15,00 g
	Vaselină	5,00 g

Soluţia de hidroxid de calciu împreună cu uleiul de floarea-soarelui formează linimentul oleo-calcar; lanolina favorizează dispersarea în vaselină a gudronului de pin.
Preparare: se aduce în mojar talcul şi oxidul de zinc cernute (sita VII). Separat se prepară prin agitare linimentul oleo-calcar, care se adaugă peste amestecul de pulberi, în porţiuni mici şi se omogenizează. Gudronul vegetal se dispersează cu lanolina, se adaugă vaselina şi apoi primul amestec (32).

160.Rp/	Extract de beladonă	1,00 g
	Clorhidrat de procaină	2,00 g
	Unguent simplu	80,00 g

În unguente se pot încorpora extracte fluide, moi sau uscate.

Extractele fluide şi moi dacă nu sunt miscibile cu baza de unguent se vor încorpora prin intermediul unui emulgator; de preferinţă cele fluide se vor concentra prin evaporarea solventului, numai dacă nu este afectată stuctura substanţei active sau se amestecă cu pulberi inerte crescându-se astfel consistenţa.

Extractele uscate se încorporează de obicei prin pulverizare avansată sau se dizolvă în solventul care a servit la prepararea lor; pentru dizolvare se mai poate folosi un amestec de apă-glicerină în raport de 1:3.

Preparare: extractul de beladonă se dizolvă în cantitatea de alcool de 70^{c} necesară, iar procaina în cantitatea minimă de apă şi se

reunesc; peste acest amestec se aduce unguentul simplu topit, în porţiuni mici şi se omogenizează de fiecare dată (17).

161.Rp/	Soluţie de adrenalină 1‰	5,00 g
	Clorhidrat de amilocaină (stovaină)	1,00 g
	Extract de ratania	10,00 g
	Vaselină	85,00 g

Taninurile din extractul de ratania reacţionează cu adrenalina şi stovaina formând derivaţi greu solubili, cea ce nu este recomandabil.

Preparare: extractul de ratania se pulverizează foarte fin şi se triturează cu vaselina topită, în care se adaugă apoi stovaina dizolvată în soluţia de adrenalină. Cele 6,00g de soluţie se dispersează în vaselină fără a mai fi necesară adăugarea de lanolină.

162.Rp/	Extract fluid de hamamelis	10,00 g
	Clorhidrat de efedrină	1,00 g
	Dermatol	5,00 g
	Ihtiol	10,00 g
	Vaselină	100,00 g

Reacţiile care se produc între componente sunt: taninurile din extractul fluid de hamamelis reacţionează cu efedrina dând tanaţi insolubili; datorită acidităţii extractului are loc o reacţie parţială cu dermatolul (galatul bazic de bismut), ca şi cu ihtiolul. Ihtiolul, ca sare de amoniu reacţionează cu clorhidratul de efedrină. O altă problemă care se ridică este încorporarea în vaselină a ingredientelor apoase, precum şi a consistenţei unguentului, având în formulă şi ihtiol.

Dacă extractul fluid de hamamelis se înlocuieşte cu tanin, preparatul s-ar putea prelucra în absenţa apei şi reacţiile dintre componente ar fi foarte mult întârziate. Dacă medicul nu este de acord cu acest lucru, atunci se va înlocui o parte din vaselină cu lanolină şi unguentul se va prepara sub formă de unguent-emulsie de tipul A/U. Prin această metodă se vor rezolva problemele de tehnică de lucru, dar nu se vor evita reacţiile dintre componente (21).

163.Rp/	Extract fluid de hamamelis	10,00 g
	Extact fluid de secară cornută	5,00 g
	Anestezină	1,50 g
	Sulfatiazol	2,00 g
	Lanolină	20,00 g
	Vaselină	20,00 g

Asocierea anestezinei cu sulfatiazolul este incorectă, deoarece derivaţii acidului p-aminobenzoic inhibă acţiunea sulfamidelor prin mecanism competitiv. Pentru a evita această reacţie se va înlocui anestezina cu un alt anestezic local (stovaina). Prepararea unguentului se va face ca în exemplul anterior (*).

III.4.6.3. Unguente cu antibiotice şi corticosteroizi

La preparea unguentelor cu antibiotice se iau în consideraţie mai mulţi factori:

- proprietăţile antibioticului (solubilitatea, stabilitatea în apă, pH-ul soluţiei apoase, stabilitatea la temperatură, faţă de enzime şi microorganisme);
- natura excipientului folosit la prepararea unguentului.

Unguentele cu antibiotice se vor lucra în condiţii aseptice, asigurându-li-se sterilitatea şi în perioada de conservare. Pentru preparare se recomandă baze de unguent emulsive sau lavabile, dacă antibioticul este stabil în mediul apos.

Unguentele cu baze hidratate se prepară pentru un interval scurt de timp, 4-5 zile pentru a preveni contaminarea cu microorganisme, dacă unguentul nu este stabilizat microbiologic.

164.Rp/	Tetraciclină	1,00 g
	Vaselină albă	15,00 g
	Lanolină	15,00 g

Această reţetă nu ridică probleme de preparare dacă se aplică pe tegumente.

Dacă însă se indică a fi aplicată pe mucoasa conjunctivală se observă că tetraciclina este prescrisă în concentraţie mai mare de 1%, (concentraţia maximă admisă în unguente oftalmice); în celelalte tipuri de ungente se admite o concentraţie de 3%. Lanolina în cantitatea prescrisă este iritantă pentru mucoasa conjunctivală.

Pentru unguentele oftalmice baza de unguent formată din lanolină şi vaselină se foloseşte într-un raport de 1:9. Pentru încorporarea tetraciclinei se poate folosi şi gelul de metilceluloză în prezenţa ureei în conc. de 3%. Urea are rol de solubilizant şi

stabilizant. Se poate folosi şi clorhidratul de tetraciclină cu o solubilitate de 1:75 (32) .

Exemple de baze de unguent indicate pentru tetraciclină:

1.	Lanolină	10,00 g	**2.**	Ulei de parafină	30,00 g
	Vaselină	10,00 g		Vaselină	49,00 g
	Ulei de parafină	10,00 g		Eucerină	20,00 g
	Eucerină la	100,00 g			
3.	Metilceluloză	5,00 g	**4.**	P.E.G.-400	50,00 g
	Glicerină	10,00 g		P.E.G.-4000	50,00 g
	Sol. conservantă la	100,00 g			

165.Rp/	Clorhidrat de tetraciclină	0,25 g
	Hidrocortizon acetat x 25mg f	V
	Tetraborat de sodiu	0,25 g
	Vaselină albă	10,00 g

Acest unguent este destinat aplicării pe mucoasa oculară.
Mediul alcalin creat de boraxul prescris este nefavorabil stabilităţii clorhidratului de tetraciclină, şi de aceea se va înlocui cu acidul boric. Pentru emulsionarea fiolelor de acetat de hidrocortizon se vor lua în lucru 5,00g de lanolină, care se vor scădea din cantitatea de vaselină.

Preparare: se triturează clorhidratul de tetraciclină cu acidul boric, se aduce treptat amestecul de lanolină-vaselină topit şi filtrat, se omogenizează.
La urmă se emulsionează fiolele de hidrocortizon (32).

166.Rp/	Sulfat de neomicină	3,00 g
	Ulei de peşte	60,00 g
	Romergan fiole	II
	Vitamina F soluţie	5,00 g
	Lanolină	40,00 g

Asocierea sulfatului de neomicină cu soluţia de romergan din fiole crează un pH nefavorabil ambelor componente.
În soluţia apoasă sulfatul de neomicină este stabil la un pH=6,9-7,00, la o concentraţie de 1%; soluţia de romergan din fiole este stabilă la un pH=3,00; peste acest pH soluţia se colorează în albastru.

Pentru a se înlătura reacţiile dintre componente vizibile organoleptic prin colorarea preparatului, se va lucra cu substanţă de

romergan sau cu drajeuri (dedrajefiate), în cazul când în farmacie nu există substanţă.
Preparatul astfel realizat se menţine stabil (incolor) cel puţin 15 zile.

Componentele solide se vor dispersa în amestec de lanolină-vaselină în raport de 1:9 (31).

167.Rp/	Sulfat de neomicină	1,00 g – 3,00 g
	Polietilenglicol-400	40,00 g
	Polietilenglicol-4000	60,00 g

Între neomicină şi baza de unguent nu sunt incompatibilităţi. În baza de unguent topită şi adusă la o temperatură mai mică se încorporează prin amestecare neomicina. Rezultă un unguent omogen, onctuos, de culoare albă.
Neomicina se poate prelucra şi în baze de carboximetilceluloză.

Unguentul se va conserva în borcane din sticlă de culoare brună, bine închise şi va avea ca termen de utilizare 1 an.

168.Rp/	Sulfat de neomicină	0,25 g
	Cloramfenicol	0,50 g
	Superprednol (comprimate)	X
	Oxid de zinc	2,00 g
	Camforă	0,20 g
	Anestezină	0,40 g
	Glicerolat de amidon	15,00 g
	Apă distilată	3,00 g

Sulfatul de neomicină este puţin stabil în mediu apos, dar dacă medicul preferă ca bază de unguent glicerolatul de amidon, preparatul se va folosi o perioadă mică de timp (5-6 zile), atâta timp cât neomicina îşi exercită acţiunea antibacteriană.

Preparare: se dizolvă sulfatul de neomicină în 5,00g apă; cu această soluţie se face suspensia de oxid de zinc. Într-un mojar se pulverizează comprimatele de superprednol şi se amestecă cu cloramfenicolul, camfora şi anestezina, omogenizând pulberea. Se adaugă în mici porţiuni glicerolatul de amidon şi apoi suspensia omogenizată de oxid de zinc.

Se condiţionează în borcane de sticlă brună (32).

169.Rp/	Stamicin drajeuri	IV
	Cloramfenicol	0,25 g
	Superprednol (comprimate)	0,03 g
	Lanolină	5,00 g
	Apă distilată	5,00 g

Reţeta este asemănătoare celor prezentate, în ceea ce priveşte stabilitatea antibioticelor în mediu apos.

În locul drajeurilor de stamicin se poate folosi substanţa de nistatin în raport de 0,15g pentru un drajeu de stamicin.

Preparatul prelucrat numai cu lanolină scade resorbţia deoarece se formează pe plagă o emulsie de tipul A/U, precum este unguentul. În aceste condiţii este de preferat amestecul lanolină-vaselină şi evitarea apei prin încorporarea pulberilor în unguent fin pulverizate (32).

III.4.6.4. Unguente cu diverse asocieri de substanţe medicamentoase

170.Rp/	Cloramidură mercurică	2,00 g
	Acid salicilic	2,00 g
	Azotat bazic de bismut	2,00 g
	Vitamina C x 5ml fiole	II
	Lanolină	20,00 g
	Vaselină	10,00 g

Cloramidura mercurică se pulverizează fin, de asemenea azotatul bazic de bismut, apoi se amestacă treptat cu jumătate din cantitatea de bază de unguent. Acidul salicilic se triturează cu restul de bază de unguent în care s-a emulsionat vitamina C, se reunesc cele două amestecuri. Rezultă un unguent omogen, de culoare albă.

Prin conservare, unguentul se colorează în cenuşiu datorită acţiunii reducătoare a acidului ascorbic aflat în soluţie asupra ionului de mercur (Hg^{2+}), la mercur metalic. Pentru a evita această reacţie se va folosi acidul ascorbic sub formă de pulbere (0,20g), fenomenul are loc după un timp îndelungat. Lanolina, conţine anumite componente care reduc ionii metalelor grele. Este preferabil ca şi lanolina să se înlocuiască cu vaselina.

Nu se va prelucra unguentul în prezenţa apei şi a ustensilelor metalice.

Această formulă apare prescrisă de către medici în asociere cu diverse vitamine (A,E,F,) sau hormoni estrogeni. Vitaminele ca şi hormonii sunt sensibile în prezenţa metalelor grele, şi din acest motiv este recomandabil a se prelucra în creme cu vitamine.

171.Rp/	Cloramidură mercurică	2,00 g
	Azotat bazic de bismut	5,00 g
	Rezorcină	3,00 g
	Anestezină	5,00 g
	Vaselină	100,00 g

Acest unguent începe să se coloreze imediat după ce a fost preparat, iar culoarea se intensifică prin păstrare până la brun închis. Colorarea unguentului se produce ca urmare a reducerii sării de bismut în prezenţa rezorcinei şi a anestezinei. Pentru ca reacţia să se producă mai lent, se poate înlocui azotatul bazic de bismut cu salicilatul bazic de bismut, care are aceeaşi acţiune şi nu dă coloraţii în prezenţa anestezinei.

Descompunerea cloramidurii de mercur poate fi protejată parţial prin introducerea în formulă a unei cantităţi mici de clorură de amoniu.

Unguentul se va prepara în cantităţi mici şi la nevoie (21).

172.Rp/	Acid salicilic	1,00 g
	Tanin	4,00 g
	Oxid de zinc	10,00 g
	Glicerină	10,00 g
	Vaselină	80,00 g

Prezenţa glicerinei în acest amestec favorizează reacţii imediate între componente. Acidul salicilic reacţionează cu oxidul de zinc şi formează salicilatul de zinc, cu acţiune asemănătoare oxidului de zinc.

Cu oxidul de zinc reacţionează şi taninul formând tanatul de zinc insolubil şi inactiv terapeutic, iar glicerina formează dioxiacetonă şi aldehidă glicerică.

Dacă reţeta se prepară în mediu anhidru reacţiile decurg foarte lent.

Preparare: acidul salicilic şi taninul se triturează cu glicerina şi 10,00g de lanolină, care se vor scădea din cantitatea de vaselină;

oxidul de zinc se încorporează în vaselină, iar apoi se reunesc unguentele, amestecând uşor.

Deşi este posibil acest mod de lucru, pentru a obţine un unguent mai stabil se recomandă înlocuirea glicerinei cu lanolină, lucrându-se în mediu anhidru (21).

173.Rp/	Oxid de zinc	5,00 g
	Carbonat de calciu	5,00 g
	Acid boric	6,00 g
	Sulf precipitat	10,00 g
	Vaselină	80,00 g

Reacţiile care au loc între aceste componente nu influenţează calitatea şi acţiunea unguentului.

Acidul boric care poate reacţiona cu oxidul de zinc şi carbonatul de calciu se va încorpora separat într-o cantitate de vaselina topită. După răcire se amestecă cu celelate componente care au fost incluse în restul de vaselină (*).

174.Rp/	Oxid de zinc	10,00 g
	Tetraborat de sodiu	10,00 g
	Unguent simplu	80,00 g

Pentru prepararea acestei prescripţii, unii specialişti recomandă dizolvarea tetraboratului de sodiu în glicerină şi apoi încorporarea acestuia în baza de unguent. Se dizolvă 10,00g de borax în 15g glicerină la cald pe baia de apă; oxidul de zinc se triturează cu 65,00g de unguent simplu topit, care se adaugă în porţiuni mici. În acest unguent se încorporează soluţia de gliceroborat de sodiu (32).

Alţi autori, nu recomandă folosirea glicerinei alături de oxidul de zinc, când unguentele se aplică o perioadă mai mare de timp, deoarece oxidul de zinc în prezenţa glicerinei formează dioxiacetonă şi aldehidă glicerică (21).

La prepararea acestui unguent nu se va folosi lanolina hidratată, deoarece apa favorizează hidroliza oxidului de zinc cu formare de hidroxid de zinc, care în prezenţa boraxului formează boratul de zinc, separând sub formă de grunji (2).

175.Rp/	Anestezină	2,00 g
	Vitamina A 300 000 U.I. fiole	I
	Lanolină	5,00 g
	Vaselină	10,00 g

Anestezina nu se va dizolva la cald în amestecul de lanolină-vaselină, deoarece prin răcire recristalizează în cristale mari şi formează un unguent neomogen.

Pentru a înlătura acest impediment, se va înlocui vaselina cu 8,00g de ulei de floarea soarelui şi 2,00g acid stearic (stearină), se vor topi şi se va dizolva la cald anestezina. După răcire se adaugă lanolina şi soluţia de vitamina A. Se obţine un unguent omogen, stabil (32).

176.Rp/	Dermatol (galat bazic se bismut)	5,00 g
	Oxid de zinc	5,00 g
	Insulină	200 u.i.
	Azotat de argint	0,30 g
	Vitamina A soluţie uleioasă flacon	I
	Lanolină	10,00 g
	Vaselină	20,00 g

Prezenţa în prescripţie a azotatului de argint alături de insulină şi lanolină, conduce la obţinerea unui unguent care se colorează treptat în cenuşiu şi apoi în negru. Fenomenul se datorează reducerii ionului de argint (Ag^+) la argint metalic. Pentru a înlătura reacţia se prepară două unguente separându-se componentele: primul va conţine ingredientele fără azotatul de argint, iar al doilea va fi format din 50g vaselină în care se va încorpora 0,30g azotat de argint. Ca mod de folosire se vor aplica alternativ cele două unguente (32).

177.Rp/	Iod	0,20 g
	Acid salicilic	0,75 g
	Acid benzoic	1,50 g
	Saprosan x 0,10 drajeuri	X
	Camforă	1,00 g
	Lanolină	15,00 g
	Vaselină	15,00 g

Asocierea iodului alături de celelalte ingrediente, ridică problema încorporării acestuia în unguent. Iodul nu se poate încorpora prin pulverizare;

Ţinând seama de proprietăţile acestuia se va recurge la dizolvarea lui prin intermediul iodurii de potasiu şi emulsionarea soluţiei de iod-iodurat în baza de unguent. În locul drajeurilor de saprosan se poate folosi substanţa de clorchinaldol în cantitate corespunzătoare concentraţiei pe drajeul de saprosan prescris.

Preparare: 0,20g iod se dizolvă în prezenţa a 0,50g iodură de potasiu în 20 picături de apă (1g); acidul salicilic, acidul benzoic şi saprosanul se pulverizează fin. Camfora se dizolvă în vaselină la cald şi se amestecă cu pulberea compusă, se omogenizează şi se amestecă până la răcire. Soluţia de iod-iodurat se emulsionează în lanolină şi apoi se reuneşte cu unguentul anterior. Se obţine un unguent polifazic în care iodul şi camfora sunt dispersate molecular, iar celelalte substanţe insolubile sunt dispersate sub formă de suspensie (32).

178.Rp/	Acid salicilic	5,00 g
	Mentol	5,00 g
	Salicilat de metil	6,00 g
	Clorofom	10,00 g
	Vaselină	80,00 g

În acest amestec predomină componentele lichide, ceea ce îngreunează încorporarea acestora în vaselină; mentolul se dizolvă în amestecul de cloroform-salicilat de metil, iar acidul salicilc se dizolvă parţial.

Pentru preparare se recurge la folosirea unui emulgator care permite încorporarea fazei lichide în vaselină şi de asemenea creşte consistenţa unguentului care scade considerabl în prezenţa fazei lichide.

În 15,00g lanolină topită şi răcită se va emulsiona faza lichidă şi apoi se va reuni cu vaselina topită, filtrată şi răcită. Lanolina se va scădea din totalul de vaselină. Se va lucra cu baza de unguent topită şi răcită pentru a evita volatilizarea componentelor puţin stabile la cald.

* * *

III.5. SUPOZITOARE

Conform F.R. ed. a-X-a, supozitoarele sunt preparate farmaceutice solide, care conţin doze unitare din una sau mai multe substanţe active; sunt destinate administrării pe cale rectală, vaginală sau uretrală.

Unii autori foleosesc termenul de „supozitoare" în sens mai larg, prin supozitoare înţelegând preparate de formă, consistenţă şi dimensiuni portivite destinate a fi introduse în cavităţile corpului uman, excluzând cavitatea bucală, pentru a dezvolta o acţiune terapeutică.

Potrivit acestei definiţii, sunt incluse în gupa supozitoarelor şi preparate solide sau semisolide care se introduc în nas sau în ureche. De asemenea şi comprimatele destinate a fi introduse în vagin (pessarii) sunt considerate tot supozitoare (22). Denumirea de supozitoare se atribuie în special preparatelor solide cu administrare rectală, iar pentru cele cu administrare vaginală se foloseşte cu precădere termenul de ovule.

III.5.1. CLASIFICAREA SUPOZITOARELOR

În funcţie de locul de aplicare, supozitoarele se împart în:

- supozitoare rectale (supozitoare propriu-zise); acestea la rândul lor sunt:
  - supozitoare acoperite;
  - supozitoare în straturi;
  - supozitoare obţinute prin liofilizare;
- supozitoare vaginale (ovule sau globuli);
- supozitoare uretrale (bujiuri).

III.5.2. EXCIPIENŢI PENTRU SUPOZITOARE

Excipienţii sau bazele pentru supozitoare sunt produse solide care au capacitatea de a favoriza acţiunea substanţelor active încorproate.

Cedarea substanţelor active se face fie prin faptul că excipentul se topeşte la temparatura corpului (baze grase), fie pentru că excipientul este hidrosolubil sau autoemulsionabil, când datorită dizolvării sau emulsionării, substanţele active trec în secreţiile mucoaselor.

Excipienţii folosiţi la prepararea supozitoarelor trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să poată încorpora soluţii apoase;
- să nu aibă interval prea mare între punctul de topire şi de solidificare;
- să nu dea eutectice cu substanţele asociate;
- să se poată prelucra prin mai multe procedee (turnare, topire, presare, modelare);
- să aibă rezistenţă mecanică suficientă;
- să nu se modifice la temperaturi relativ ridicate în timpul conservării;
- să fie stabil din punct de vedere chimic şi microbiologic.

Produsele farmaceutice folosite ca baze de supozitoare, se grupează în trei categorii, şi anume:

1). excipienţi graşi: unt de cacao şi înlocuitorii acestuia: ulei de arahide hidrogenat, masele Witepsol, Massa Estarinum , etc.

2). excipienţi hidrosolubili: mase gelatinoase, polietilenglicoli;

3). excipienţi autoemulsionabili: sunt baze care au capacitatea de a produce emulsii şi de a se dispersa în apă. Au caracter hidrofil şi dau emulsii de tip U/A.

III.5.3. PREPARAREA SUPOZITOARELOR

Prepararea supozitoarelor se fece prin trei procedee:

1). modelarea manuală, prepararea se face la rece;

2). prin presarea masei solide în tipare de supozitoare, la rece;

3). prin turnarea masei topite care se găseşte aproape de punctul de solidificare în forme metalice.

III.5.3.1. Preparearea prin modelare manuală

Este cea mai veche metodă de preparare a supozitoarelor şi se foloseşte în special când substanţele active sunt termosensibile.
Cuprinde mai multe etape de lucru:

- pregătirea excipientului: de obicei untul de cacao, care se va răzui cu o zi înainte pentru a se putea modela;

- pregătirea substanţelor active: acestea se vor folosi pulverizate foarte fin. Mai rar se încorporează sub formă de emulsie (1ml soluţie este emulsionat de 1g lanolină) deoarece se înmoaie masa de supozitor.
- formarea magdaleonului: amestecul de pulberi se încorporează într-o cantitate mică de excipient, se umectează cu puţin ulei (de ricin), pentru ca magdaleonul să fie plastic, coeziv şi uşor de modelat; se adaugă apoi restul de excipient şi se omogenizează. Magdaleonul se rulează pe hârtie cerată sau pe sticlă pudrată cu amidon, apoi se divide cu rigla gradată sau pe cuţitul pilularului în numărul de supozitoare prescris. Modelarea supozitorului se face manual sub formă conică sau de torpilă.

III.5.3.2. Preparearea prin presare

Se realizează cu presa de mână. Magdaleonul se prepară manual, se introduce în presa manuală care este prevăzută cu matriţe după forma supozitorului.

Aplicarea procedeului se face cu excipienţi graşi: unt de cacao, uleiuri hidrogenate. La prepararea supozitoarelor prin presare este avantajul că substanţele active nu se depun în vârful supozitorului, dar este considerată ca metodă inferioară celei prin turnare.

III.5.3.3. Prepararea prin turnare

Este cea mai răspândită metodă.

Se pot folosi excipienţi graşi, hidrosolubili sau hidrodispersabili.

Procedeul se execută la cald, şi constă în topirea masei de supozitor împreună cu substanţele active şi turnarea amestecului în forme de supozitoare. Formele de supozitoare se ung înainte de folosire.

Pentru ungerea formelor se poate folosi un amestec format din: săpun moale 1g + glicerină 1g + alcool concentrat 5g.

Uleiul de parafină se foloseşte la lubrefierea formelor când se lucrează cu mase glicero-gelatinoase. Soluţia cu care se face lubrefierea trebuie să fie diferită de masa de supozitor. Formele de supozitor în care se toarnă amestecul topit trebuie să aibă temperatura camerei. Nu se răcesc iniţial, deoarece la turnare amestecul se răceşte

brusc, neuniform. După solidificarea amestecului (la frigider) se deschide forma şi se scot supozitoarele.

La prepararea supozitoarelor prin turnare se va calcula factorul de dislocuire al substanţei lor active, pentru a şti câtă masă de supozitor se va lua în lucru. Este necesar a se cunoaşte densităţile substanţelor şi a bazei de supozitor. La densităţi egale, substanţa înlocuieşte o parte egală de excipient cu cantitatea de substanţă prescrisă.

Factorul de dislocuire pentru substanţe cu densităţi diferite faţă de densitatea excipientului se calculează prin raportul dintre densitatea excipientului şi densitatea substanţei active.

$$f = \frac{\text{densitatea excipientului}}{\text{densitatea substanţei active}}$$

Tabelul nr.XXX

Factorul de dislocuire (f) pentru unele substanţe medicamentoase faţă de untul de cacao (6,31)

acid benzoic	0,67	ihtiol	0,91
acid boric	0,67	iodoform	0,28
argint (proteinat)	0,61	mentol	1,53
balsam de Peru	0,83	morfină (clorhidrat)	0,85
barbital	0,81	natriu (bromură)	0,54
bismut (subcarbonat)	0,40	natriu (tetraborat)	0,44
bismut (subgalat)	0,37	opiu pulbere	0,77
bismut (subnitrat)	0,33	parafină solidă	1,00
camforă	1,49	procaină	0,80
chinină (clorhidrat)	0,83	rezorcină	0,71
extract de beladonă	0,75	salol	0,71
eufilină	0,88	sulfanilamidă	0,60
fenobarbital	0,84	sulfatiazol	0,62
foi de digitală	0,61	ulei de ricin	1,00
glicerină	0,78	zinc (sulfat)	0,50

Tabelul nr.XXXI

Factorul de dislocuire (f) pentru unele substanţe medicamentoase faţă de Withepsol (6)

acid acetilsalicilic	0,63	argint (proteinat)	0,61
acid boric	0,67	balsam de Peru	0,83
acid dietilbarbituric	0,81	bismut (subcarbonat)	0,40
acid lactic	0,70	bismut (subgalat)	0,37
acid feniletilbarbituric	0,80	bismut (subnitrat)	0,33
acid tanic	0,68	bismut (subsalicilat)	0,29
anestezină	0,68	camforă	1,49
cafeină (natriu benzoică)	0,50	chinină (clorhidrat)	0,83
codeină (fosfat)	0,80	cloralhidrat	0,67
cafeină (citrat)	0,48	natriu (dietilbarbituric)	0,62
dionină (clorhidrat)	0,71	natriu (feniletilbarbituric)	0,62
extract de beladonă	0,61	papaverină (clorhidrat)	0,89
fenacetină	0,60	procaină	0,80
glicerină	0,78	rezorcină	0,71
iodoform	0,28	sulfatiazol	0,62
iodură de potasiu	0,25	teofilină	0,63
mentol	1,53	zinc (sulfat)	0,50

Dacă factorul de dislocuire nu se cunoaşte, se poate proceda astfel: se face amestecul substanţei cu o cantitate egală cu 1/2 din greutatea a 10 supozitoare unt de cacao şi se toarnă în formă, obţinându-se de exemplu 6½ supozitoare. Se completează apoi cu masa până la 10 supozitoare. După răcire se scot supozitoarele din formă, se topesc şi se toarnă. Ele vor ocupa acealaşi volum, deci se vor obţine 10 supozitoare omogene, exact dozate.

Factorii de dislocuire s-au calculat pentru forme care dau supozitoare cu greutatea de 2,92g (31).

Alături de factorul de dislocuire este necesar a se cunoaşte şi factorul de calibrare al formelor de supozitoare, adică capacitatea formelor pentru diferiţi excipienţi. Factorul de calibrare se determină pentru cele trei tipuri mai importante de baze de supozitor: unt de cacao, gliceride semisintetice (adeps solidus) şi polietilenglicoli. Pentru alte tipuri de baze diferenţele sunt nesemnificative.

Determinarea se face topind excipienţii ca atare, se toarnă masa fluidificată în forma respectivă. După solidificare se cântăresc supozitoarele şi greutatea obţinută se împarte la numărul de

supozitoare rezultat. Se obţine astfel greutatea medie a unor supozitoare.

Această greutate medie este egală, prin urmare cu factorul de calibrare, stabilit astfel pentru forma respectivă.

Este important ca la prepararea supozitoarelor prin turnare masa de supozitor să fie topită aproape de punctul de solidificare şi turnată în formă sub agitare permanentă pentru a se evita depunerea substanţelor active în conul supozitorului.

III.5.4. CONTROLUL DE CALITATE ŞI CONSERVAREA SUPOZITOARELOR

F.R. ed. a-X-a prevede la monografia „Suppositoria" următoarele condiţii de calitate şi control al supozitoarelor: „supozitoarele trebuie să aibă un aspect omogen şi să-şi păstreze forma şi consistenţa la temperatura camerei. În secţiune longitudinală, examinate cu lupa (4,5X), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer".

Dimensiunile trebuie să fie:

- supozitoarele rectale de formă cilindro-conică sau torpilă:
  diametrul bazei = 8-10mm;
  lungimea = 20-30mm;
  greutatea (masa) = 2-3g pentru adulţi şi 1-2g pentru copii;
- supozitoarele vaginale (ovule) de formă sferică sau ovoidală:
  greutatea (masa) = 2-4g pentru cele preparate cu unt de cacao;
  greutatea (masa) = 5-12g pentru cele preparate cu masă gelatinoasă;
- supozitoarele uretrale (bujiuri) au formă de cilindri ascuţiţi la un capăt:
  lungimea = 5-10cm;
  diamertul = 2-7mm;
  greutatea (masa) = 2-3g.

  Conservarea se face în recipiente bine închise, la cel mult 25^0C.

III.5.5. SUPOZITOARE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

179.Rp/	Extract moale de hamamelis	0,50 g
	Airol (oxiiodogalatul de bismut)	0,30 g
	Novocainã (procainã)	0,20 g
	Unt de cacao	2,00 g

pentru un supozitor

Prelucrarea extractelor fluide în supozitoare, şi a soluţiilor în general, este anevoioasă, atunci când se folosesc excipienţi graşi, în special unt de cacao. Faza apoasă este nemiscibilă cu untul de cacao, iar pentru a realiza intimitatea între cele două faze se va folosi ca emulgator lanolina. În prezenţa lanolinei scade consistenţa excipientului făcând prelucrarea dificilă.

Prezenţa apei alături de excipientul gras poate favoriza dezvoltarea microorganismelor, ceea ce nu este de dorit.

Pentru realizarea preparatului se va recurge la forma uscată a extractului, dacă există în farmacie sau se concentrează pe baia de apă extractul fluid în forma moale, apoi se amestecă cu o cantitate egală de lactoză şi se continuă încălzirea până la uscare. Extractul uscat şi diluat cu lactoză se pulverizează fin şi se prelucrează în supozitoare.

Această metodă are dezavantajul că prin încăzirea extractului unele componente ale acestuia se pot distruge.

Reţeta se va prepara în absenţa apei, deoarece airolul în mediu apos se descompune parţial, schimbându-şi culoarea din verde-cenuşiu în roşu.

Novocaina în prezenţa taninurilor din extractul de hamamelis formează tanatul de novocainã, greu solubil şi pentru acest motiv nu se recomandă dizolvarea acesteia în apă.

180.Rp/	Extract moale de secarã cornutã	0,20 g
	Clorhidrat de chininã	0,10 g
	Extract de beladonã	0,02 g
	Extract de opiu	0,01 g
	Unt de cacao	2,50 g

pentru un supozitor

În acest amestec, toate componentele sunt solubile în apă şi insolubile în untul de cacao. Extractul moale de secară cornută, deşi conţine apă, se dispersează în untul de cacao, datorită consistenţei celorlalte componente şi nu separă.

Preparare: pulberile fine se dispersează în untul de cacao, apoi se amestecă cu extractul moale de secară cornută. Se malaxează bine până se obţine un magdaleon uniform colorat (untul de cacao trebuie răzuit foarte fin) (21).

181.Rp/	Extract de ratania	0,50 g
	Iodoform	0,50 g
	Clorhidrat de procaină	0,10 g
	Soluţie adrenalină 1‰	0,50 g
	Unt de cacao	2,00 g

pentru un supozitor

Prezenţa iodoformului crează probleme prin insolubilitatea în apă. Este solubil în ulei cca. 4%. Extractul uscat de ratania se triturează fin în prezenţa zahărului sau a lactozei luată în părţi egale. Pentru dispersarea extractului se pot folosi câteva picături dintr-un amestec de alcool-glicerină-apă cu care se umectează, apoi se încorporează într-o substanţă inertă şi se usucă la etuvă la o temperatură de 60-70^{0}C, după care se pulverizează pentru omogenizare.

Cantitatea de pulberi din preparat depăşeşte 33% din masa totală, conducând la un preparat friabil şi greu de modelat.

Preparare: se pulverizează fin pulberile, se trec apoi într-un mojar încălzit la 25-30^{0}C şi se adaugă 15g unt de cacao, se triturează, şi întreaga masă se transformă într-un unguent. Se lasă mojarul să se răcească sau se trece conţinutul într-un mojar rece şi se continuă malaxarea până când se obţine consistenţa dorită şi se presează în magdaleon.

Soluţia de adrenalină în care s-a dizolvat novocaina se emulsionează cu 1,00g lanolină şi 5,00g unt de cacao care au fost puţin încălzite; se triturează şi se obţine cel de-al dilea magdaleon. Se reunesc cele două magdaleoane, se malaxează pentru uniformizare şi apoi se divide în zece supozitoare.

Dacă masa de supozitor este totuşi friabilă se poate adăuga după caz ulei de ricin, polisorbat, lecitină 0,05g/supozitor, cantitatea necesară care să confere plasticitate bună de lucru magdaleonului.

182.Rp/	Mentol	0,30 g
	Anestezină	0,60 g
	Balsam de Peru	0,67 g
	Ulei de ricin	0,67 g
	Efedrină clorhidrat	0,20 g
	Galat bazic de bismut	2,67 g
	Extract fluid de hamamelis	1,00 g
	Extract de ratania	0,50 g
	Unt de cacao	27,00 g

pentru X supozitoare

Ingredientele acestei reţete sunt prescrise pentru numărul total de supozitoare. Extractul fluid de hamamelis se va concentra pe baia de apă până la o consistenţă moale şi se va prelucra apoi cu lactoză. Se va evita prezenţa apei în scopul diminuării reacţiilor între componente. Taninurile din extractul de hamamelis reacţionează cu alcaloizii şi anestezina formând tanaţi greu solubili.

Preparare: mentolul, anestezina şi balsamul de Peru se triturează cu uleiul de ricin. Subsanţele insolubile se pulverizează foarte fin şi se aduc peste primul amestec. Extractul de ratania şi cel de hamamelis adus la forma uscată se pulverizează şi se reunesc cu celelalte componente. Peste componentele omogenizate se toarnă masa, de unt de cacao încălzită la 30^0-32^0C, se omogenizează foarte bine cu substanţele şi se toarnă în forma de supozitoare (21).

183.Rp/	Ihtiol	0,20 g
	Dermatol	0,50 g
	Clorhidrat de papaverină	0,04 g
	Extract de opiu	0,01 g
	Unt de cacao	2,50 g

pentru un supozitor

Primele trei dintre componente sunt solubile în apă, iar dermatolul este solubil atât în apă cât şi în ulei. Deoarece cantitatea de apă necesară dizolvării este prea mare şi nu se poate încorpora în untul de cacao, reţeta se va prepara în mediu anhidru.

Preparare: substanţele solide se pulverizează foarte fin, se amestecă cu o parte din untul de cacao şi se omogenizează. Se adaugă restul de excipient şi ihtiolul şi se malaxează până se obţine o masă perfect uniformă, apoi se divide magdaleonul în numărul de supozitoare prescris (*).

184.Rp/	Colargol (argenti colloidale)	0,50 g
	Ihtiol	1,50 g
	Unt de cacao	4,00 g

pentru un ovul

Colargolul prescris în această reţetă, încorporat într-un excipient gras, acţionează mai încet. Dacă se recurge la dizolvarea în apă sau glicerină şi emulsionarea în untul de cacao cu lanolină se obţine o masă prea moale nemodelabilă; de asemenea adaosul de lanolină împiedică resorbţia.

Reţeta se poate prelucra fără dificultate folosind masa glicero-gelatinoasă prevăzută de farmacopee. În masa gligero-gelatinoasă ihtiolul se dizolvă şi se obţin ovule cu aspect uniform. Colargolul se va tritura cu două părţi glicerină, se amestecă cu ihtiolul şi apoi se înglobează în masa gelatinoasă semilichidă, după care se toarnă în forme (47).

Masa glicero-gelatinoasă pentru ovule prevăzută de farmacopee are următoarea formulă: gelatină 2,00g, glicerină 10,00g, apă distilată 4,00g.

În locul apei distilate se recomandă folosirea soluţiei conservante, pentru stabilitate microbiologică.

185.Rp/	Acid boric	0,10 g
	Lactoză	0,15 g
	Vitamina A+D2 uleioasă fl.	0,50 g
	Tetraciclină	0,25 g
	Clordelazin drajeuri	I
	Progesteron (din fiole)	0,010 g
	Unt de cacao	q.s.

pentru un ovul

Prepararea reţetei crează probleme în încorporarea unei cantităţi mai mari de ulei în untul de cacao necesar preparării ovulelor. Pentru

rezolvare se pot alege două căi: fie se creşte cantitatea de unt de cacao încât să înglobeze soluţia uleioasă (uneori se depăşeşte greutatea admisă pe supozitor) sau se adaugă substanţe care să crească consistenţa untului de cacao.

În cazul de faţă se va lua în lucru 1,50g unt de cacao pentru fiecare ovul, iar la soluţia uleioasă se va adăuga 1,00g cetaceu topit şi se vor încorpora în untul de cacao. Prin acest preocedeu se obţin ovule care se topesc la 37^0 C în 4-5 minute.

Pentru creşterea consistenţei amestecului nu se va folosi ceara de albine deoarece creşte punctul de topire mult peste 37^0 C. Drajeul de clordelazin se va dedrajefia înainte de a se tritura (32).

186.Rp/	Metronidazol tablete	I
	Vitamina A sol.uleioasă fiole	I/10g
	Sintofolin fiole	I/10g
	Cloramfenicol	0,25 g
	Sulfatiazol	0,20 g
	Lactoză	0,20 g
	Unt de cacao	q.s.

pentru X ovule

Pentru lucru se vor folosi comprimate de metronidazol uz intern de concentraţie 0,250g/comprimat. Cantitatea de pulberi din formulă este suficient de mare încât partea uleioasă poate fi înglobată în untul de cacao necesar preparării ovulelor (1,50g pentru un ovul).

Dacă medicul este de acord reţeta se poate prepara şi cu masă glicero-gelatinoasă.

* * *

III.6. PULBERI MEDICAMENTOASE

Pulberile sunt preparate farmaceutice solide alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanţe active, asociate sau nu cu substanţe auxiliare; sunt folosite ca atare sau divizate în doze unitare (31).

Sub aspect fizico-chimic, pulberile pot fi definite ca sisteme disperse heterogene de substanţe solide în mediu gazos, caracterizate prin structură solidă şi prin sisteme capilare închise de particule solide. Pulberile sunt preparate provenite din substanţe chimice sau produse vegetale aduse la un grad de diviziune corespunzător pentru asigurarea omogenităţii şi facilitarea administrării.

Administrarea medicamentelor sub formă de pulberi oferă multiple posibilităţi de asociere a substanţelor medicamentoase comparativ cu preparatele lichide, pulberile reprezentând o formă farmaceutică mai stabilă.

Pulberile fiind constituite din particule de dimensiuni mici se dizolvă mai uşor în fluidele corpului, având o acţiune mai promptă decât la unele forme solide, cum sunt comprimatele sau drajeurile.

Pulberile prezintă dezavantajul că, având o suprafaţă mare de contact, stabilitatea substanţelor pulverizate este redusă faţă de acţiunea agenţilor externi. Un alt dezavantaj este acela că multe substanţe au gust şi miros neplăcut sau sunt iritante pentru mucoase, făcând dificilă administrarea lor.

Din aceste motive s-a recurs la învelirea şi protejarea pulberilor sau la transformarea lor în comprimate ori drajeuri.

III.6.1. CLASIFICAREA PULBERILOR

Pulberile se clasifică după mai multe criterii, astfel:

1. După compoziţie

- pulberi simple - constituite dintr-o singură substanţă sau drog;
- pulberi compuse – constituite din două sau mai multe substanţe active sau droguri;

2. După modul de administrare

- pulberi de uz intern;
- pulberi de uz extern;

3. După natura prescripţiei

- pulberi oficinale;
- pulberi magistrale;
- pulberi preparate de industrie;

4. După modul de dozare

- pulberi nedivizate;
- pulberi divizate în doze determinate;

5. După gradul de fineţe

- pulberi groscioare (pulvis grossus) corespunzătoare sitelor IV-V;
- pulberi fine (pulvis subtilis) corespunzătoare sitei VII;
- pulberi foarte fine (pulvis subtillisimus) corespunzătoare sitei VIII;
- pulberi coloidale (pulvis impalpabilis);

III.6.2. PREPARAREA PULBERILOR

Obţinerea preparatelor sub formă de pulberi necesită îndeplinirea mai multor operaţiuni: uscarea, mărunţirea şi pulverizarea, cernerea, amestecarea, iar în cazul pulberilor divizate, operaţiunea de divizare.

Privitor la procesul de uscare, F.R. ed. a-X-a prevede ca substanţele farmaceutice folosite la prepararea pulberilor să fie „în prealabil uscate (dacă este cazul)".

Substanţele folosite la prepararea pulberilor efervescente se usucă, conform prevederilor din monografia respectivă, astfel încât umiditatea lor să fie cel mult 1,00%. Materiile prime, substanţele conţin un anumit grad de umiditate care este prevăzut în farmacopee sau în normele tehnice de lucru, şi numai când umiditatea depăşeşte aceste limite produsul se supune uscării.

III.6.2.1. Uscarea

Metodele de uscare utilizate au la bază volatilizarea apei prin evaporare şi funcţie de modul cum se face transmiterea căldurii, metodele de vaporizare a apei sunt:

- vaporizarea apei prin convenţie (în aer liber, camere cu aer cald, dulapuri uscătoare, etuve);
- vaporizarea apei prin conductibilitate (uscătoare cu cilindrii sau cu valţuri); vaporizarea apei folosind radiaţiile infraroşii cu lungimea de undă
  cuprinsă între 1200-1600 milimicroni;
  Se recomandă ca stratul de substanţă care se usucă să nu depăşească în grosime 10-30mm.
- uscarea folosind temperaturi sub 0^0C; metoda are ca principiu sublimarea gheţii obţinută prin congelarea substanţelor de uscat.

Metoda poartă denumirea de criosublimare sau criodesicare. Impropriu se mai numeşte şi liofilizare. Metoda se aplică în industrie.

În farmacie substanţele se pot usca folosind exicatoare cu substanţe deshidratante cum ar fi: clorura de calciu siccum, gelul de siliciu sau silicagelul care se asociază cu o sare de cobalt ca indicator al umidităţii, acidul sulfuric concentrat, folosit atât în exicatoare cât şi în industrie, oxidul de calciu, acetona folosită pentru deshidratarea unor ţesuturi animale şi glande care sunt prelucrate apoi prin pulverizare sau prin procedee extractive.

Un alt procedeu pentru deshidratarea sărurilor constă în distilarea azeotropă, realizând îndepărtarea apei de cristalizare din unele săruri ca: sulfat de magneziu, sulfat de sodiu, etc. prin amestecarea acestora cu benzen, xilol, urmată apoi de procesul de distilare. Aceste lichide au punctul de fierbere inferior apei, în cursul distilării lor, antrenează vaporii de apă în amestecuri azeotrope (22).

III.6.2.2. Mărunţirea. Pulverizarea

Mărunţirea este operaţiunea prin care un corp solid format din elemente granulometrice mari este transformat într-un corp cu elemente granulometrice mici. Mărunţirea precede operaţia de pulverizare. În industrie mărunţirea se face prin concasare şi se aplică substanţelor dure sau semidure.

Pulverizarea sau măcinarea este operaţia fizică prin care corpurile solide sunt reduse în fragmente foarte mici, de dimensiuni sub 1mm, până la dimensiuni coloidale. În farmacie pulverizarea se realizează prin diverse mijloace tehnice:

- pulverizarea la mojar, este cel mai frecvent folosită şi se realizează prin lovire (pisare); se aplică substanţelor cu duritate mare sau prin triturare.

Pentru pulverizarea substanţelor toxice, a căror pulbere are tendinţa de a se ridica în aer (digitală, jalapa, nuca vomică, cantarida) se vor utiliza mojare acoperite. La pulverizarea de cantităţi mari din aceste substanţe este recomandabil a se purta o mască de tifon.

Pulverizarea substanţelor colorate se face în mojare şi cu pistile destinate numai acestora. Exemplu: albastru de metilen, cărbunele medicinal.

Substanţele care se aglomerează, cu densitate mică, se pulverizează folosind site, apăsându-se uşor bulgării pe suprafaţa acestora. Acestea se pot pulveriza şi prin intermediul altor substanţe care pot rămâne sau nu în sistem. Pulverizarea prin intermediu se aplică şi substanţelor elastice. Se pot folosi ca substanţe pentru pulverizarea prin intermediu alcoolul, eterul, cloroformul.

Produsele vegetale care conţin uleiuri grase se pulverizează folosind mori manuale sau râşniţe.

Porfirizarea este operaţia de pulverizare prin care se obţin pulberi foarte fine şi se execută cu ajutorul unui pistil plat sau uşor concav la bază, şi a unei plăci rezistente de porfir sau oţel inoxidabil. Substanţa de pulverizat este frecată cu pistilul pe suprafaţa plăcii. Se pot pulveriza prin această metodă săruri de bismut, săruri de mercur, fier metalic.

Pulverizarea integrală are loc când tot materialul luat în lucru este transformat în pulbere.

Pulverizarea cu reziduu se întâlneşte la substanţele chimice care conţin impurităţi şi la drogurile vegtale care conţin substanţe active în anumite părţi ale plantei cu ţesuturi friabile alături de ţesuturi dure. Ţesuturile dure se îndepărtează prin cernere. F.R.ed. a X^{a} specifică ca pulverizarea să se facă fără reziduu; un eventual reziduu se pulverizează din nou şi se încorporează în amestestec.

III.6.2.3. Cernerea

În urma proceselor de mărunţire şi pulverizare se obţin pulberi care reprezintă amestecuri de particule de diferite dimensiuni (amestecuri polidisperse).

Pentru separarea acestora se foloseşte operaţia de cernere.

Cernerea este operaţia de separare a particulelor unei pulberi cu ajutorul sitelor, când rezultă două fracţiuni, una care conţine particule mai mici decât dimensiunile ochiurilor sitei şi a doua, care are particule de dimensiuni egale sau mai mari decât dimensiunile orificiilor unei anumite site.

Clasarea sau sortarea este operaţia prin care un produs pulverizat este trecut printr-o serie de site cu dimensiuni descrescătoare ale ochiurilor obţinându-se fracţiuni cu grad de fineţe diferit.

Pentru cernerea substanţelor toxice se folosesc site acoperite.

După cernere, pentru a se obţine o pulbere omogenă este necesar a se amesteca diferitele porţiuni de pulberi cu particule de dimensiuni diferite.

Cernerea este necesară pentru realizarea amestecării sau reducerii aglomerării pulberilor. Se recomandă în special pulberilor de uz extern. Când masa pulberii depăşeşte 20g, cernerea finală este obligatoarie, indiferent de natura pulberii.

III.6.2.4. Amestecarea

Amestecarea poate fi definită ca fiind operaţia prin care se obţine întrepătrunderea particulelor unei substanţe printre particulele uneia sau mai multor substanţe fară ca acestea să sufere vreo modificare de ordin fizic sau chimic. Scopul amestecării este acela de a se obţine un produs cât mai omogen, în aşa fel încât fiecare particulă a unei substanţe să fie înconjurată de particulele celeilalte substanţe (în cazul unui amestec binar).

Operaţia de amestecare are influenţă deosebită pentru obţinerea de preparate bine dozate şi cu aspect omogen.

La prepararea pulberilor compuse F.R. ed. a-X-a prevede: „substanţele se amestecă în ordinea crescândă a maselor, cu excepţia substanţelor cu densitate mare, care se adaugă la început”.

Când un amestec conţine mai multe substanţe dure, acestea se pulverizează separat şi apoi se amestecă componentele. După amestecare, se trece pulberea compusă prin sita indicată, apoi se omogenizează. Pentru o omogenizare optimă a unei pulberi compuse cu un grad de fineţe avansat este necesar un timp de aproximativ 15 minute (22).

Substanţele puternic active, fiind prescrise în cantităţi foarte mici, pentru a putea fi cântărite se diluează cu lactoză sau alte pulberi inerte în raport de 1:10 sau 1:100. Acestea se numesc pulberi titrate şi se păstrează alături de substanţele corespunzătoare în dulapul „SEPARANDA" sau „VENENA".

III.6.2.5. Încorporarea lichidelor în pulberi

Lichidele se pot încorpora în pulberi în cantităţi limitate. Lichidele se triturează cu o cantitate egală de pulbere, apoi se adaugă restul de pulbere în porţiuni şi se continuă triturarea. Dacă este necesar se poate adăuga o pulbere inertă sau cu proprietăţi absorbante.

Tincturile şi extractele fluide pentru a fi încorporate în pulberi se supun iniţial unui tratament de reducere a volumului prin evaporarea pe baia de apă până la o consistenţă moale (siropoasă). După caz se poate continua evaporarea şi se triturează cu lactoză până la obţinerea unui produs uscat, pulverulent.

III.6.2.6. Divizarea pulberilor

În practica farmaceutică prin divizarea pulberilor se înţelege operaţia prin care o pulbere simplă sau compusă se împarte în doze unitare. Fiecare doză se administrează o singură dată. Numărul de doze în care se împarte pulberea este corespunzător celui înscris pe reţetă de către medic.

Divizarea pulberii se va face pe balanţe de precizie şi se introduce în caşete (pentru cantităţile mai mici de 1g) pentru a putea fi administrată, sau în capsule de hârtie pentru cantităţi mai mari de 1g. Nu se recomandă divizarea la aprecierea cu ochiul liber, pe cartele sau benzi de hârtie, deoarece se crează erori de dozare.

III.6.3. PUDRE

Pudrele sunt preparate farmaceutice care conţin una sau mai multe substanţe medicamentoase (antiseptice, antibiotice, antiinfecţioase) incluse într-o bază pentru pudră constituită din diferite substanţe ajutătoare, care se aplică pe piele, pe mucoase sau ţesuturile lezate.

Pudrele se caracterizează printr-un grad avansat de fineţe al pulberii. Sunt denumite de obicei pudre de presărat (pulvis aspergendi, pulvis conspergendi) (5).

Pudrele se aplică pe pielea sănătoasă în scopuri de igienă sau pe pielea bolnavă pentru a exercita o acţiune locală, pot avea rol răcoritor, sicativ.

Pudrele trebuie să fie neiritante, să curgă uşor, să adere pe suprafaţa pe care se aplică, să absoarbă secreţiile să aibă acţiune de uscare (acţiune sicativă).

Ca substanţe active folosite la prepararea pudrelor sunt: acidul boric, acidul salicilic, dermatol, sulf, sulfamide, mentol, timol, antibiotice, vitamine, ihtiol, ceară, lanolină.

Ca baze pentru pudre se folosec produşi de origine vegetală sau minerală: amidon, talc, caolin, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, dioxid de titan, aerosil, etc.

Capacitatea de absorbţie faţă de apă şi secreţii, un pH apropiat de cel al pielii, capacitatea de aderare pe pielea umedă sau uscată, proprietatea de a răcori pielea, de a se dispersa pe zona unde se presară, de a lubrefia se datoreşte excipienţilor.

Bazele de pudră care absorb apa nu se aplică pe suprafeţe care secretă cantităţi mari de fluide, deoarece formează o crustă tare.

Bazele hidrofobe împiedică evaporarea apei şi produc ridicarea locală a temperaturii. Pudrele răcoritoare sunt constituite din componente termoconductoare care pot absorbi căldura din piele.

O formă modernă de aplicare a pulberilor o constituie aerosolii, când pulberea se aplică în stare micronizată pe mucoase cu ajutorul unor aparate.

Prepararea pudrelor comportă aceleaşi operaţii ca şi pulberile. Gradul de mărunţire al pulberilor folosite trebuie să fie corespunzător unor site cu un număr de ochiuri 3000-10.000/cm pătrat; dintre sitele oficinale este corespunzătoare sita nr.IX.

III.6.4. CONTROLUL DE CALITATE ŞI CONSERVAREA PULBERILOR

Controlul de calitate al pulberilor constă în controlul proprietăţilor organoleptice, al omogenităţii, al mărimii particulelor şi asupra suprafeţei specifice, controlul variaţiei în greutate şi al conţinutului în substanţă activă.
Controlul organoleptic urmăreşte aspectul, mirosul şi gustul. Pulberea se verifică cu ochiul liber şi se obsevă natura particulelor (amorfă sau cristalină).

Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri şi pe pielea sugarului trebuie să fie sterile şi să corespundă cerinţelor farmacopeei sau normelor interne de lucru.

Conservarea pulberilor se face în „recipiente bine închise".
Recipientele care conţin pulberi se vor păstra la loc ferit de umezeală, iar pulberile care au în compoziţia lor substanţe fotosensibile vor fi conservate în absenţa luminii.

Pulberile efervescente se păstrează în recipiente „închise etanş" sau în recipiente „bine închise" şi în prezenţa substanţelor deshidratante.

III.6.5. PULBERI MEDICAMENTOASE CU INCOMPATIBILITĂŢI FARMACEUTICE

III.6.5.1. Pulberi de uz intern

187.Rp/	Acid acetilsalicilic	0,25 g
	Sulfat de codeină	0,02 g
	Extract de beladonă	0,01 g
	Carbonat de amoniu	0,15 g

pentru un caşet

Carbonatul de amoniu conduce la lichefierea pulberii; se va recurge la separarea acestuia din amestec sau la folosirea de substanţe absorbante.

Ca pulberi absorbante inerte se pot folosi: carbonat de magneziu, oxid de magneziu, caolin, bentonită, aerosil, amidon, lactoză, etc.

Pentru prevenirea înmuierii aspirinei s-a propus aerosilul. La preparare pulberea care formează eutecticul se amestecă în părţi egale cu substanţa absorbantă, se omogenizează, se adaugă apoi celelalte pulberi după modul general de preparare al pulberilor.

Preparat în aceste condiţii se obţine un produs cu o stabilitate bună pe o perioadă de două săptămâni (2).

188.Rp/	Acid acetilsalicilic	0,25 g
	Metenamină	0,25 g
	Salicilat de fenil (salol)	0,10 g

pentru un caşet

Reacţiile care au loc între aceste trei componente conduc la înmuierea amestecului. Aspirina reacţionează cu metenamina şi formează acetisalicilatul de metenamină. Metenamina şi compusul său cu aspirina sunt foarte solubile în apă, ceea ce le face să absoarbă şi vaporii de apă din atmosferă (higroscopicitatea) favorizând umectarea amestecului. Dacă în amestec, aspirina este în cantitate mai mare decât metenamina (urotropina), fenomenul de umectare nu are loc. Când metenamina este în părţi egale sau în cantitate mai mare faţă de aspirină înmuierea este posibilă.

În reţetă apare şi al treilea ingredient, salolul, care prin pulverizare capătă aspect umed şi se aglomerează.

Prelucrarea unui asemenea amestec se va face în prezenţa unei cantităţi egale de oxid de magneziu sau de sulfat de sodiu uscat, având gijă ca după aproximativ o oră de la preparare, amestecul care s-a prins în masă să fie din nou pulverizat.

O altă variantă de preparare ar consta în triturarea salolului cu o cantitate dublă de caolin, apoi amestecat cu aspirina, iar metenamina eliberată separat în caşete.

De asemenea se poate înlocui aspirina cu salicilamida, care se pulverizează cu metenamina, se introduc în caşete şi deasupra se repartizează salolul nepulverizat (21).

189.Rp/	Acid acetilsalicilic	0,30 g
	Acid ascorbic	0,30 g
	Sulfat de chinină	0,10 g
	Fenobarbital	0,05 g

pentru un caşet

Reacţia care se produce între sulfatul de chinină cristalizat cu două molecule de apă şi acidul acetilsalicilic, conduce la umectarea amestecului. Pentru a obţine un preparat stabil se va lucra cu chinina uscată la etuvă timp de 15 minute la temperatura de 120 C. Componentele alăturate nu crează probleme tehnice de lucru.

190. Rp/	Fosfat de codeină	0,02 g
	Terpin hidrat	0,15 g
	Benzoat de sodiu	0,20 g
	Acid acetilsalicilic	0,25 g

pentru un caşet

Această prescripţie nu crează probleme tehnice la preparare. Totuşi în timp, cantitatea minimă de apă (o moleculă) din formula terpin hidratului ar putea inluenţa stabilitatea benzoatului de sodiu. În acest scop se recomandă prelucrarea separată a benzoatului de sodiu (21).

191. Rp/	Clorhidrat de chinină	0,15 g
	Timol	0,10 g
	Fenacetină	0,25 g

pentru un caşet

Timolul şi fenacetina pulverizate în acelaşi amestec formează un eutectic, umezind pulberea. Pentru evitarea acestui inconvenient se recomandă prelucrarea separată a compunentelor respective sau separarea lor în interiorul caşetei cu o rondea hostia. Caşetele se vor elibera în cutii bine închise sau în borcane de sticlă. Se vor conserva în absenţa umidităţii (47).

192. Rp/	Azotit de sodiu	0,02 g
	Fenobarbital	0,02 g
	Iodură de sodiu	0,10 g
	Diuretină	0,10 g
	Pepsină	0,50 g
	Oxid de magneziu	0,10 g

pentru un caşet

Dacă reţeta se prepară cum este prescrisă, amestecul se înmoaie datorită faptului că azotitul de sodiu, iodura de sodiu şi pepsina absorb umiditatea din aer.

Preparare: azotitul de sodiu se triturează într-un mojar încălzit şi uscat cu o cantitate egală de lactoză; separat, iodura de potasiu se triturează cu lactoză, se adaugă apoi oxidul de magneziu şi pepsina. Se reunesc amestecurile, în care s-a adăugat şi pulberea de fenobarbital, se omogenizează şi se divide în caşete (12).

193. Rp/	Azotit de sodiu	0,03 g
	Clorhidrat de papaverină	0,04 g
	Cafeină citrică	0,05 g
	Acid ascorbic	0,05 g
	Rutin	0,05 g

pentru un caşet

Sub acţiunea acidului ascorbic, acidului citiric şi clorhidratului de papaverină, azotitul de sodiu este descompus cu eliberare de acid azotos.

Ca urmare a reacţiilor care au loc sub acţiunea acidului azotos, amestecul se colorează în roşu-brun.

Preparare:

Varianta nr.1: prelucrarea separată a azotitului de sodiu cu 0,20g monohidrogencarbonat de sodiu pentru fiecare doză, celelalte componente se vor prelucra împreună.

Varianta nr.2: eliberarea sub formă de comprimate a rutinului şi a vitaminei C, iar restul componentelor se prelucrează sub formă de pulbere divizată în caşete. Citratul de cafeină se va înlocui cu cafeina bază, clorhidratul de papaverină se va transforma în formă de bază prin triturare cu monohidrogencarbonatul de sodiu. Azotitul de sodiu se amestecă cu celelelate ingrediente (21).

194. Rp/	Acid acetilsalicilic	0,50 g
	Fenacetină	0,50 g
	Fenobarbital	0,10 g
	Cafeină citrică	0,50 g
	Azotit de sodiu	2,00 g

pentru un caşet

Azotitul de sodiu reacţionează cu acidul citric din citratul de cafeină, iar aspirina determină lichefierea amestecului alături de fenacetină.

În prezenţa apei se eliberează oxid de azot care reacţionează cu amidonul din peretele caşetei.

Preparare: se înlocuieşte citratul de cafeină cu cafeina bază luată pe jumătate şi se separă azotitul de sodiu de restul amestecului printr-o rondea hostia sau prin introducerea lui într-un caşet mai mic care se va pune în caşetul mai mare cu pulberi (2).

195. Rp/	Monohidrogencarbonat de sodiu	8,00 g
	Fosfat de sodiu	5,00 g
	Sulfat de sodiu	2,00 g
	Bromură de calciu	5,00 g
	Extract de beladonă	0,30 g

În acest amestec, chiar dacă se folosesc fosfatul de sodiu şi sulfatul de sodiu uscate, preparatul devine parţial umed datorită absorbţiei umidităţii din aer de către bromura de calciu. Umiditatea crează posibilitatea reacţiei dintre bromura de calciu şi sulfatul de sodiu cu formare de sulfat de calciu, produs contraindicat în preparat.

Pentru a preveni această reacţie, se va înlocui bromura de calciu cu bromură de sodiu, nemodificându-se acţiunea terapeutică a celorlalte componente din preparat (21).

196. Rp/	Fosfat de codeină	0,30 g
	Extract de beladonă	1,90 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	30,00 g
	Ulei de mentă	V pic.
	Hidroxid de aluminiu coloidal	67,70 g

Această reţetă nu prezintă dificultăţi tehnice la preparare, doar anumite precauţii la încorporarea uleiului de mentă (ulei volatil) în pulbere.

Uleiurile volatile se aduc în pulberi fie cu ajutorul diluanţilor, fie prin triturare cu una din componentele amestecului care are o reactivitate chimică mai mică.

Se pot prepara în farmacie aşa-numitele oleo-zaharuri (amestecuri omogene de ulei volatil cu zahăr) în raport de 1 picătură ulei volatil la 2g zahăr. Când în pulberi sunt prescrise uleiuri volatile se

ia din amestecul oleozaharos cantitatea corespunzătoare numărului de picătuiri de ulei volatil.

Preparare: fosfatul de codeină şi extractul de beladonă se triturează cu o parte din monohidrogencarbonatul de sodiu. Se încorporează uleiul de mentă şi se adaugă restul de monohidrogencarbonatul de sodiu, apoi hidroxidul de aluminiu coloidal (alucol). Pulberea se cerne, se condiţionează în pungi de hârtie cerată sau cutii (2).

197. Rp/	Albastru de metilen	0,03 g
	Metenamină	0,50 g
	Extract de beladonă	0,01 g
	Clorhidrat de papaverină	0,04 g

pentru un caşet

Prescripţia aceasta face parte din cadrul pulberilor cu substanţe colorante (albastru de metilen). Se va prepara în mojarul special destinat pentru preparatele cu substanţe colorante.

Preparare: o parte din metenamină se triturează cu albastru de metilen până la omogenizare perfectă, se adaugă apoi restul de metenamină, se omogenizează. Separat se pulverizează fin extractul de beladona, apoi clorhidratul de papaverină, şi se reunesc pulberile; se amestecă până se obţine o pulbere de culoare uniformă (*).

198. Rp/	Sulfat de sodiu anhidru	(V)	2,00 g
	Monohidrogenfosfat de sodiu(Na2HPO4.2H2O)	(V)	4,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu	(V)	6,00 g

Această pulbere este prevăzută în F.R. ed. a-X-a cu denumirea de pulbere alcalină sau pulbere alcalină pentru soluţia Bourget.

Se prepară la nevoie. Se eliberează în pachete de 12 g. Un pachet se dizolvă în 100ml apă. Are acţiune coleretică şi colagogă.

199. Rp/	**I.** Sulfat de sodiu uscat	(V)	2,00 g
	Monohidrogencarbonat de sodiu		6,50 g
	II. Acid tartric	(V)	6,00 g

Preparare: sulfatul de sodiu uscat se amestecă cu monohidrogencarbonatul de sodiu şi se introduc într-o capsulă de hârtie albastră.

Acidul tartric fin pulverizat se introduce într-o capsulă de hârtie albă.

La administrare se dizolvă în apă concomitent, cu producere de efervescenţă. Soluţia este prevăzută în farmacopee cu denumirea de pulbere laxativă efervescentă. Unii medici prescriu această pulbere cu denumirea de „pulbere Seidlitz". Se foloseşte ca laxativ.

200. Rp/	Pulbere de opiu	(VII)	10,00 g
	Rădăcină de ipeca	(VII)	10,00 g
	Lactoză		80,00 g

Pulberea de opiu şi ipeca poartă denumirea şi de pulbere Dover.

Este oficinală în farmacopee şi se prepară la nevoie.

Este o pulbere brun-cenuşie, cu miros de opiu şi gust amar (toxic!). Se eliberează numai pe prescripţie medicală.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la „VENENA".

Acţiune farmacologică: antitusiv; expectorant.

III.6.5.2. Pulberi de uz extern

201. Rp/	Anestezină	4,00 g
	Mentol	2,00 g
	Oxid de zinc	25,00 g
	Azotat bazic de bismut	25,00 g

Cele două componente reactive din amestec sunt anestezina şi azotatul bazic de bismut. În urma reacţiei, care este favorizată şi de umiditatea din mediu, amestecul se clolorează. Aciditatea azotatului bazic de bismut afectează şi oxidul de zinc. Pentru a obţine un preparat stabil se va înlocui azotatul bazic de bismut cu carbonatul bazic sau salicilatul bazic de bismut (21).

202. Rp/	Anestezină	2,00 g
	Acid tanic (tanin)	10,00 g
	Sulfanilamidă	30,00 g
	Talc	58,00 g

Analizând componentele reţetei reiese că preparatul are o aplicabilitate pe pielea arsă, ceea ce implică prepararea în mediu steril. Prezenţa talcului în formulă este contraindicată, deoarece talcul aplicat pe plăgi deschise, întârzie procesul de vindecare.

Asocierea de sulfamide cu esterii acidului p-aminobenzoic, de asemenea este contraindicată pentru că se inhibă competitiv. Pentru realizarea preparatului trebuie a se avea acordul medicului de a înlocui anestezina cu un alt anestezic local (stovaina), precum şi înlocuirea talcului cu un alt diluant (21).

203. Rp/	Mentol	0,50 g
	Camfor	1,00 g
	Oxid de zinc	7,50 g
	Amidon	20,50 g
	Talc	20,00 g

Preparatul este o pulbere de uz extern, care trebuie să aibă un grad de fineţe avansat, se va cerne prin sita nr.VIII.

În formulă sunt asociate mentolul şi camfora, care formează un eutectic, atunci când sunt în părţi egale ceea ce ar conduce la umectarea pulberii.

Cantitatea de camforă este în cantitate dublă faţă de mentol şi nu crează probleme tehnice.

Preparare: mentolul şi camfora se iau în părţi egale şi se triturează formând eutecticul, se adaugă restul de camfor, se triturează, se adaugă treptat amidonul, oxidul de zinc şi talcul. Se omogenizează bine şi se cerne.

Se condiţionează în cutii sau borcane din sticlă.

204.Rp/	Acid salicilic	1,00 g
	Amidon	5,00 g
	Acid boric	5,00 g
	Oxid de zinc	5,00 g
	Carbonat de magneziu	3,00 g
	Talc	80,00 g

Această reţetă este o pulbere cu acţiune antisudorifică.

Modul de preparare se desfăşoară după normele generale, având în vedere faptul că gradul de fineţe al pulberii trebuie să fie avansat (sita VIII) (*).

205. Rp/	Saprosan	0,50 g
	Sulfatiazol	1,00 g
	Cloramfenicol	0,25 g
	Dermatol	1,50 g
	Oxid de zinc	2,00 g
	Carbonat de calciu	2,00 g
	Talc	10,00 g

Pulberea aceasta conţine antibiotice şi se apilcă pe pielea sugarului sau pe plăgi. Din aceste considerente se va prepara aseptic şi se va cerne prin sita nr.VIII (*).

(*) Reţete magistrale selecţionate din receptura oraşului Bacău.

* * *

SINONIME ALE SUBSTANŢELOR FARMACEUTICE

DENUMIREA SUBSTANŢEI	SINONIMUL
Acidum acetylsalicylicum	Aspirină
Acidum aminoaceticum	Glicocol, glicină
Acidum ascorbicum	Vitamina C
Acidum p-aminobenzoicum	Vitamina H
Acidum silicicum colloidale	Aerosil
Aethacridini lactas	Rivanol
Aether	Eter etilic
Aether anesthesicus	Eter pentru narcoză
Aetheroleum citronellae	Oleum melissae indicum
Aetheroleum eucalypti	Eucaliptol
Aetheroleum niaouli	Gomenol
Aethylis p-aminobenzoas	Anestezină
Aethylmorphini hydrochloridum	Dionină
Alcoholum	Etanol, alcool etilic, spirt
Aluminium hydroxydatum	Alucol
Aluminii et kalii sulfas	Alumen, piatră acră, alaun de potasiu
Aminophyllinum	Eufilină
Ammonii chloridum	Ţipirig
Amobarbitalum natricum	Amital sodic
Amylocainii hydrochloridum	Stovaină
Anhidridum arsenicosum	Acid arsenios
Argentum colloidale	Colargol
Argenti proteinas	Protargol
Argentum tanninoalbuminatum	Targesin
Barbitalum	Veronal
Bismuthi subgallas	Dermatol
Calcii oxydum	Calcaria usta
Chloramphenicolum	Cloromicetină, cloramfenicol
Cinchocainii hydrochloridum	Percaină
Dithranolum	Cignolin, antralin
Fructosum	Levuloză
Glucosum	Saccharum amylaceum, dextroză
Hexestrolum diacetylatum	Sintofolin
Hydrargyri amidochloridum	Precipitat alb de mercur
Hydrargyri bichloridum	Sublimat corosiv
Hydrargyri oxydum flavum	Precipitat galben de mercur
Ichtammolum	Ihtiol
Kalii et natrii tartras	Tartarus natronatus
Kalii guajacolsulfonas	Tiocol
Kalii hydrogentartras	Cremor tartar

Kaolinum	Bolus alba
Lidocainii hydrochloridum	Lignocainum
Lidocainum	Xilina
Macrogola	Polietilenglicol, carbowax, PEG
Magnesii oxydum	Magnesii usta
Mepacrini hydrochloridum	Acridin
Methenamina	Urotropina, hexamina
Methylii p-hydroxybenzoas	Nipagin
Methylrosanilini chloridum	Pyoctaninum coeruleum, violet de genţiana
Methylthionii chloridum	Methylenum coeruleum, albastru de metilen
Natrii tetraboras	Borax
Nystatinum	Mycostatin, stamicin
Oleum cacao	Butyrum cacao, ulei de cacao
Oleum jecoris	Untură de peşte
Paraffinum liquidum	Ulei de vaselină
Phenazonă	Antipirină, analgezină
Phenazoni salicylas	Salipirină
Phenicarbazidum	Criogenină
Phenobarbitalum	Luminal
Phenolum	Acid carbolic
Phenylhydrargyri boras	Fenosept
Phenylii salicylas	Salol
Physostigmini salicylas	Salicilat de ezerină
Pix cadi	Pix juniperi, oleum cadini, pix oxycedri
Pix liquida	Gudron vegetal
Pix lithantracis	Gudron mineral, coaltar
Plumbi oxydum	Litargă
Polisorbat	Tween
Procaini hydrochloridum	Novocaină
Propylii p-hydroxibenzoas	Nipasol
Pyridoxini hydrochloridum	Vitamina B6
Retinoli acetas	Vitamina A
Riboflavinum	Vitamina B2
Rutosidum	Vitamina P
Saccharum	Zaharoză, zahăr
Saccharum lactis	Lactoză
Sapo kalinus	Săpun de potasiu, sapo viridis, săpun verde
Solutio formaldehydi	Formol
Solutio hydrogenii peroxydi concentrata	Perhidrol
Stearinum	Acid stearic
Sulfacetamidum natricum	Albucid sodic
Tanninum	Acid tanic, acid digalic
Theobrominum natricum et natrii salicylas	Diuretină
Thiamini hydrochloridum	Vitamina B1
Tragacantha	Gumă tragacanta (33)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Belcot E.,** Formularul preparatelor galenice, pentru farmacii şi laboratoare, Edit. Jean Leon, Bucureşti, 1946;
2. **Fica Cornelia,** Îndreptar pentru prepararea medicamentelor, Edit. Medicală, Buc.,1983;
3. **Gafiţeanu Eliza, Popovici Iuliana, Verbuţă Aneta, Braha Steriana, Matei Ioana,** Tehnică farmaceutică-caiete de lucrări practice anul V, Litografia Iaşi, 1983;
4. **Ghimicescu Camelia, Dorneanu V.,** Lucrări practice de chimie analitică, Litografia Iaşi, 1969;
5. **Grecu I., Popoviciu V.,** Substanţe farmaceutice auxiliare, Edit.Facla, Timişoara, 1988;
6. **Ionescu-Stoian P., Adam L., Rub Saidac Aurelia, Ciocănelea V., Ban I., Georgescu Elena, Savopol E.,** Tehnică farmaceutică, ed.II, Edit. Didactică şi pedagogică, Buc., 1974;
7. **Ionescu-Stoian P., Stănescu V., Savopol E.,** Formular farmaceutic, Edit. Medicală, Bucu 1968;
8. **Liteanu C., Hopârtean Elena,** Chimie analitică cantitativă "Volumetria", ed.VI, Edit.Didactică şi pedagogică, Buc., 1972;
9. **Moisescu Mariana,** Solubilizarea micelară în practică, Practica farmaceutică, 09/1976;
10. **Motocescu Raisa,** Receptura preparatelor farmaceutice aplicate în ureche (I), Practica farmaceutică, 11/1979;
11. **Motocescu Raisa,** Receptura preparatelor farmaceutice aplicate în ureche (II), Practica farmaceutică, 02/1980;
12. **Motocescu Raisa, Lupuleasa D.,** Tehnică farmaceutică, caiete de lucrări Practice, I.M.F., Buc., 1979;
13. **Neniţescu C.D.,** Chimie generală, Edit. Didactică şi pedagogică, Buc., 1972;
13. **Nichiforescu V., Clotescu C., Grigoriu Silvia,** Posibilităţi de rezolvare a incompatibilităţii rivanol-acid salicilic în soluţii hidroalcoolice de acid boric, Practica farmaceutică, 08/1975;
15. **Oiţă N., Grigore P., Juravle Gh.,** Preparate iodate dermatologice, Practica farmaceutică, 09/1982;

16. **Pastia Al.,** Curs Tehnică farmaceutică, I.M.F. Iaşi, 1973, vol.III-IV;
17. **Pastia Al., Verbuţă Aneta,** Tehnică farmaceutică, Caiet de lucrări practice, I.M.F. Iaşi, 1974, vol. III;
18. **Popescu C., Brăileanu Cl.,** Îndreptar farmaceutic, Edit. Medicală, Buc., 1976;
19. **Popovici Iuliana, Lupuleasa Dumitru,** Tehnologie farmaceutică-curs, ed.II, Edit. Polirom, 2001;
20. **Spătaru Leanca, Ţârlea Elena, Pesici P.,** Formule noi ale unor preparate destinate copiilor, Practica farmaceutică, vol.I, nr.3-4, 1968;
21. **Stanciu N., Mărăşoiu Gh., Curceanu I.,** Probleme de practică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc., 1964;
22. **Stănescu V.,** Tehnică farmaceutică, Edit. Medicală, Buc., 1983;
23. **Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu Raisa, Beaca Maria,** Receptura preparatelor de uz extern (IV), Practica farmaceutică, vol.I, 1974;
24. **Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu Raisa, Beaca Maria,** Receptura preparatelor de uz extern (X), Practica farmaceutică, 08/1975;
25. **Sărăcioiu Anişoara, Şerban Adriana,** Prepararea şi controlul emulsiilor dermo-cosmetice, Practica farmaceutică, 11/1977;
26. **Suciu Gh., Păsculescu Pelaghia, Ilea Laurenţia, Polinicencu Maria, Olaru Virginia, Chioreanu V.,** Cercetări asupra cedării şi activităţii antibiotice a sulfatului de neomicină şi propionatului de eritromicină condiţonate în unguente, Practica farmaceutică, 09/1983;
27. **Surdeanu Elena,** Stabilitatea preparatelor cu tetracicline, Practica farmaceutică, vol.I, nr.3-4, 1968;
28. **Ţârlea Elena, Davia Olimpia, Giovanidis Ifigenia, Motocescu Raisa,** Receptura preparatelor oftalmice în Farmacia nr.84 Buc., Practica farmaceutică, 1976;
29. **Vasilescu Cornelia,** Aspecte asupra folosirii în farmacie a sărurilor cuaternare de amoniu (I)**,** Practica farmaceutică, 11/1977;
30. **Vasilescu Cornelia, Kovalski Elisabeta, Moldovean A., Ciucaş-Orzun Elena,** Contribuţii la studiul stabilităţii

cloramfenicolului în soluţii oftalmice, Practica farmaceutică, 11/1977;
31. ------- **Farmacopeea Română ed. a-X-a,** Edit. Medicală, Buc.,1993;
32. ------- **Fişe tehnice,** Practica farmaceutică, Edit.Medicală, Buc., 04/1977;
33. ..... **Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Edit. Medicală, Buc. 1982ş**

* * *

INDEX ALFABETIC
AL SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

A

Acetic (acid) Rp. 38
Acetilsalicilic (acid) Rp. 22,23,45,56,136,190,191,192,193,197;
Aconit (t-ră) Rp. 17;
Albastru de metilen Rp. 89,199;
Alcool concentrat Rp.35,67,63,65;
Aluminiu (hidroxid) Rp. 198;
Amidon Rp.145,204,205;
Amilocaina (clorhidrat) Rp. 163;
Amoniu (acetat) Rp. 25;
Amoniu (bromură) Rp. 2,4,5,11;
Amoniu (carbonat) Rp. 190;
Amoniu (clorură) Rp. 146;
Ampicilină Rp.93,
Anestezină Rp.
36,78,79,80,81,101,109,112,137,144,147,153,165,203,204;
Arabică (guma) Rp. 118;
Argint (azotat) Rp. 63,90,153,154,155,176;
Argint (coloidal) Rp. 185;
Ascorbic (acid) Rp. 103,132,196;
Atropină (sulfat) Rp. 100;

B

Balsam de Peru Rp. 75,125,149,155,156,158,156,184;
Beladonă (t-ră) Rp. 18,20,142,198;
Beladonă (extract) Rp. 36,140,162,182,190,199,201;
Benzil (benzoat) Rp. 135;
Benzoe (t-ră) Rp. 73;
Benzoic (acid) Rp. 197;

Bismut (azotat bazic) Rp. 140,172,173,203;
Bismut (carbonat bazic) Rp. 141;
Bismut (galat bazic) Rp. 143,164,178,184,185;
Boric (acid) Rp. 95,97,101,111,130,175,188,205;

C

Cafeină Rp. 9,52;
Cafeină (citrică) Rp. 8,21,197;
Cafeină (natriu benzoică) Rp. 10.17.27;
Calciu (bromură) Rp. 3,9,15,17,18,24,40,198;
Calciu (carbonat) Rp. 60,61,140,205;
Calciu (clorură) Rp. 23,34,42,43,44,40,45,46,47,48;
Calciu (fosfat) Rp. 139;
Camforă Rp. 63,65,66,75,124,131,133,147,148,151,158,170,179,205;
Cantaridă (t-ră) Rp.75;
Cărbune medicinal Rp. 172,173;
Citric (acid) Rp. 57,62;
Chinină (clorhidrat) Rp. 57,75,77,182,194;
Chinină (sulfat) Rp. 74,138,200;
Cloralhidrat Rp. 38,39,40,41;
Clorhidric (acid) Rp. 54,60;
Cloramfenicol Rp. 91,108,110,111,170,171,188,205;
Cloramfenicol (hemisuccinat) Rp. 104;
Cloramidură mercurică Rp. 172,173;
Cloroform Rp. 67,123,180;
Codeină (clorhidrat) Rp. 6,14,20;
Codeină (fosfat) Rp. 15,27,46,193,199;
Codeină (sulfat) Rp. 190,
Cola (t-ră) Rp. 30,32;
Cupru (sulfat) Rp. 60,61,140,205;

D

Dexametazonă Rp. 113;
Dequaliniu (clorură) Rp. 114;

E

Efedrină (clorhidrat) Rp. 16,17,24,61,100,101,102,103,184;
Etacridină (lactat) Rp. 68,69,97;
Eritromicină (lactobionat) Rp. 128;
Etil (acetat) Rp. 124,
Etilmorfină (clorhidrat) Rp. 14,20;
Eucaliptol Rp. 67,89,101,105,106,134;

F

Fenacetină Rp. 138,194,197;
Fenazonă Rp. 13,16,37,39,50,82,138,156;
Fenil (salicilat) Rp. 85,143,191;
Fenobarbital Rp. 7,9,13,14,16,18,24,35,40,192,195;196;
Fenobarbital (sodic) Rp. 1,2,3,4,5,6,8,11,20,26,39,41;
Fenol Rp. 63,131,158;
Fenolftaleina Rp. 138,194,197;

G

Gălbenele (t-ră) Rp. 128;
Genţiana (t-ră) Rp. 32;
Glicerină Rp. 6,57,61,65,73,78,82,83,84,100,108,111,117,124,146,
148,150,151,161,175;
Glicerofosfat de calciu Rp.30,32;
Glucoză Rp. 92;
Gomenol Rp. 105,130;
Guaiacol Rp. 70,124,129;
Guaiacolsulfonat de sodiu Rp.24,45,

H

Hamamelis (t-ră) Rp. 164,165,184;
Hidrochinonă Rp. 64,65,148;
Hidrocortizon (acetat) Rp. 94,102,104,110,153,158,167;

J

Jaborandi (t-ră) Rp. 77;

I

Ihtiol Rp. 149,150,151,158,159,164,187;
Iod Rp. 179;
Iod (t-ră) Rp. 67,68,70,84;
Iodoform Rp. 183,182;
Ipeca (rădăcină) Rp. 202;

L

Lactic (acid) Rp. 61;
Lactoză Rp. 188,196,202;
Lanolină Rp. 156,160,161,165,166,171,172,177;
Lauril (galat) Rp. 121;

M

Magneziu (carbonat) Rp. 204;
Magneziu (oxid) Rp. 138,141,195;
Metenamina Rp. 29,42,55,67,191,197;
Metil (salicilat) Rp. 122,176,180;
Mentol Rp. 63,98,99,100,101,105,107,119,143,198,110,203,205;

N

Nafazolină (clorhidrat) Rp. 114;
Natriu (azotit) Rp. 195,196,197;
Natriu (benzoat) Rp. 17,21,22,23,24,25,29,43,46,81,82,83,120,193;
Natriu (bromură) Rp. 1,2,3,4,5,6,8,12,26,28,38,41,81,82;
Natriu (citrat) Rp. 18,19;
Natriu (clorură) Rp. 102,103;
Natriu (fosfat) Rp. 56,198;
Natriu (glicerofosfat) Rp. 30;
Natriu (iodură) Rp. 17;
Natriu (monohidrogencarbonat) Rp. 38,44,47,53,57,198,199,201;
Natriu (perborat) Rp. 99;
Natriu (salicilat) Rp. 46,47,49,51,53;
Natriu (tetraborat) Rp. 78,87,95,107,112,145,152,176;
Natriu (tiosulfat) Rp. 8,16;

Neomicină (sulfat) Rp. 93,102,10,132,144,153,168,169,170;
Nipagin Rp. 117,

O

Oleic (acid) Rp. 135;
Opiu (extract) Rp. 182,202;

P

Papaverină (clorhidrat) Rp. 4,5,7,10,12,14,19,36,37,185,196,197;
Parafină lichidă Rp. 1156,117,144;
Pasiflora (t-ră) Rp. 31,37;
Păducel (t-ră) Rp. 31,37;
Pepsină Rp. 54,142;
Peroxid de hidrogen Rp. 85;
Petrol Rp. 125;
Pilocarpină (clorhidrat) Rp. 74,95;
Piridoxină (clorhidrat) Rp. 77,132;
Pix liquida Rp. 161;
Polietilenglicol-400 Rp. 169;
Polietilenglicol-4000 Rp. 169;
Potasiu (bromură) Rp. 142;
Potasiu (guaiacolsulfonat) Rp. 24,25;
Potasiu (iodură) Rp. 12,15,33;
Polisorbat-80 Rp. 20,114;
Poilvinilic (acid) Rp. 117;
Procainǎ (clorhidrat) Rp. 14,19,50,98,119,129,137,162,183;
Prometazină (maleat) Rp. 9,25;
Propilenglicol Rp. 35,109,114;
Plumb (acetat) Rp. 146;

R

Ratania (extract) Rp. 163,183,182;
Ratania (t-ră) Rp. 84,85;
Rezorcină Rp. 65,69,,82,90,145,147,148,151,159;
Riboflavină Rp. 88,91;
Rutin Rp. 196;

S, Ş

Salicilic (acid) Rp. 65,69,72,75,76,147,151,153,154,172,
174,180,181,204;
Saprosan Rp. 205;
Secară cornută (extract) Rp. 34,165,182;
Stearic (acid) Rp. 128;
Stovainã Rp. 163;
Streptomicină (sulfat) Rp. 111;
Stricnina (sulfat) Rp. 56,57;
Sulf Rp. 146,147, 148,150,152,175;
Sulfanilamidă Rp. 204;
Sulfatiazol Rp. 165,189,205;

T, Ţ

Tanin Rp. 42,107,159,204;
Talc Rp. 150,153,160,204,205;
Tartric (acid) Rp. 199;
Teobromiă Rp. 58;
Teobromină (natriu salicilică) Rp. 48,51,195;
Teofilină Rp. 52;
Terpineol Rp. 105,106;
Terpin hidrat Rp. 193;
Tetraciclină (clorhidrat) Rp. 109,166,167,188;
Timol Rp. 70;
Tragacanta (guma) Rp. 121;
Trietanolamină Rp. 128,135;

U

Ulei de bergamot Rp. 101;
Ulei de cad Rp. 154,160,161;
Ulei de eualipt Rp. 120,129,130;
Ulei de floarea-soarelui Rp. 129,130,132,133,143;
Ulei de hiosciam Rp. 123,126;
Ulei de levănţică Rp. 125;

Ulei de mentă Rp. 118,142,199;
Ulei de parafină Rp. 128;
Ulei de peşte Rp. 121,168;
Ulei de pin Rp. 106;
Ulei de rozmarin Rp. 106,123,125;
Ulei de ricin Rp.118,184;
Ulei de scorţişoară Rp. 121;
Ulei de terebentină Rp. 125;
Ulei de tim Rp. 105,106,123,125;
Unt de cacao Rp. 183,184,185,188,189;

V

Valeriană (extract) Rp. 33,35;
Valeriană (t-ră) Rp. 31,37;
Vanilină Rp. 117;
Vaselină
Rp.155,158,159,160,161,163,164,165,166,171,172,173,174,175;

Z

Zaharină Rp. 121;
Zinc (clorură) Rp. 84;
Zinc (oxid) Rp.
143,145,152,153,159,160,161,170,175,176,178,203,204,205;
Zinc (sulfat) Rp. 87,88,152;

* * *

ÎNCHEIERE

Lucrarea reprezintă acumularea experienţei de peste ani, pe care am deprins-o la prepararea medicamentului magistral în receptura şi laboratorul farmaciei.

Am încercat să aduc în lucrare elemente strict practice şi mai puţin partea teroretică, axându-mă cu precădere pe reţetele cu dificultate de preparare; am grupat reţetele, urmărind substanţa care induce cu precădere incompatibilitatea în sistem.

În epoca „exploziei" medicamentului industrial , de serie, medicamentul „unicat" este în mare parte uitat.

Medicamentul magistral trebuie să coexiste cu cel industrial, iar când bolnavul ca entitate biologică unică nu dă răspunsul favorabil vindecării faţă de produsul industrial, acesta să poată fi înlocuit cu medicamentul „unicat", preparat în farmacie.

Mulţumesc Puterii Divine că mi-a dat gândul şi forţa de a întocmi această lucrare, mulţumesc sponsorilor care mi-au oferit partea materială necesară editării, mulţumesc tuturor care mi-au fost alături în atingerea acestui deziderat.

Aduc mulţumiri şi celor care o vor studia, arătând interes faţă de cele prezentate.

"În întreaga mea activitate de farmacist voi da dovadă de o atitudine profund umană față de om și colectivitate.

Voi respecta demnitatea și personalitatea bolnavului, exercitând profesiunea cu conștiinciozitate, respectând normele de etică și de deontologie farmaceutică.

Voi fi corect cu mine însumi și cu confrații mei, cărora le voi cere colaborarea, și nu voi refuza să le acord sprijinul, când mi se va cere, în interesul bolnavului.

Voi păstra secretele încredințate de pacienți, chiar și după decesul acestora.

Nu voi accepta sub nici un motiv ca activitatea mea de farmacist să fie utilizată împotriva sănătății și vieții omului.

Voi fi răbdător și înțelegător față de cel care, datorită bolii, nu-mi acordă respectul cuvenit.

Jur, pe onoare, în mod solemn și liber!"

Jurământul farmacistului